

Rola krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w nieswoistych chorobach zapalnych jelit i raku jelita grubego

STRESZCZENIE

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) są wytwarzane w wyniku beztlenowej fermentacji bakteryjnej w okrężnicy i uważa się, że mają one działanie ochronne w odniesieniu do chorób przewodu pokarmowego. SCFA, takie jak octan, propionian i maślan, są ważnymi metabolitami w utrzymaniu homeostazy jelitowej oraz udowodniono ich korzystne działanie w przypadku nieswoistych chorób zapalnych jelit oraz raka jelita grubego. SCFA są odpowiedzialne za utrzymanie prawidłowej bariery jelitowej oraz wykazują liczne funkcje immunomodulujące. Swoje działanie SCFA wykazują głównie przez aktywację receptorów sprzężonych z białkiem G na powierzchni komórki (GPCR), takich jak GPR41, GPR43 i GPR109A. W niniejszym artykule przeglądowym omówimy metabolizm i mechanizm działania SCFA oraz ich wpływ na błonę śluzową jelit ze szczególnym naciskiem na ich znaczenie dla chorób zapalnych i raka jelita grubego.

WPROWADZENIE

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. short-chain fatty acids, SCFA), znane również jako lotne kwasy tłuszczowe, zbudowane są z łańcuchów zawierających od jednego do sześciu atomów węgla. W organizmie człowieka najliczniejsze SCFA ($\geq 95\%$) to octan (C2), propionian (C3) i maślan (C4) [1]; ich stosunek molarowy wynosi w przybliżeniu 60:20:20 [2]. Inne SCFA, takie jak mrówczan (C1), walerianian (C5) i kapronian (C6) występują w organizmie w znacznie mniejszych ilościach. Niewielkie ilości SCFA są pozyskiwane bezpośrednio z pożywienia, jednak ich głównym źródłem jest fermentacja błonnika pokarmowego w okrężnicy. Każdego dnia w jelicie produkowanych jest około 500-600 mmol SCFA, jednakże wartość ta jest zależna od wielu czynników, takich jak ilość dostarczanego błonnika, czas pasaży jelitowego oraz skład mikrobioty jelitowej [3] (Tabela 1).


Istnieje wiele dowodów potwierdzających, że SCFA mają plejotropowy wpływ na zdrowie i homeostazę organizmu człowieka, między innymi obniżają poziom cholesterolu we krwi i działają przeciw cukrzycowo poprzez pobudzenie wysp trzustki do wydzielania insuliny co prowadzi do obniżenia poziomu glukozy. [5,6]. Ponadto SCFA mają wpływ na aktywację brunatnej tkanki tłuszczowej, zapobiegając otyłości spowodowanej dietą wysokotłuszczową, insulinooporności oraz stłuszczeniu wątroby. Dodatkowo, zmniejszają wewnątrzkomórkową aktywację lipidów oraz stres oksydacyjny poprzez działanie przede wszystkim maślanu i jego syntetycznej pochodnej N-(1-karbamilo-2-fenyletylo) butyramidu na mitochondria w wątrobie. SCFA pozytywnie wpływają również na sen, głównie poprzez wydłużanie fazy NREM [7,8].

Dodatkowo, SCFA istotnie poprawiają funkcję i pracę jelit. Biorą udział w utrzymaniu integralności bariery jelitowej, chronią przed zapaleniem, zwiększają produkcję śluzu, a także stymulują motorykę jelita [9-11]. Liczne prace sugerują ich ochronne oraz prozdrowotne działanie w patologiach przewodu pokarmowego, takich jak nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) oraz rak jelita grubego (Ryc. 1).

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to grupa wieloczynnikowych chorób, charakteryzujących się przewlekłym stanem zapalnym w przewodzie pokarmowym. Do NChZJ zaliczamy chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC), która może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), które ogranicza się do jelita grubego [12]. Obie

RNA); TNF α - czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α*); WT - dziki typ (ang. *wild type*); Stat3 - przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji 3 (ang. *signal transducer and activator of transcription 3*); TLR - receptory Toll-podobne (ang. *toll-like receptors*); IFN - interferon; mTOR - ssaczy cel rapamycyny (ang. *mammalian target of rapamycin*)

Finansowanie: Fundacja na rzecz Nauki Polskiej (POIR.04.04.00-00-420C/17-02; JF) i Uniwersytet Medyczny w Łodzi (503/1-156-04/503-11-001-19; JF).

Jakub Włodarczyk ,


Martyna Płoska,

Karol Płoski,

Jakub Fichna

Zakład Biochemii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Mazowiecka 6/8, 92-215 Łódź

https://doi.org/10.18388/pb.2021_396

 autor korespondujący: jakub.wlodarczyk@stud.umed.lodz.pl

Słowa kluczowe: krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, mikrobiota, rak jelita grubego, nieswoiste choroby zapalne jelit.

Wykaz skrótów: SCFA - krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe; NChZJ - nieswoiste choroby zapalne jelit; ChLC - choroba Leśniowskiego-Crohna; WZJG - wrzodziejące zapalenie jelita grubego; RJG - rak jelita grubego; GPCR - Receptor sprzężony z białkiem G (ang. *G protein Coupled Receptor*); FFAR - receptor wolnych kwasów tłuszczowych (ang. *free fatty acid receptor*); GPR41 - Receptor sprzężony z białkiem G 41 (ang. *G protein coupled receptor 41*); GPR43 - Receptor sprzężony z białkiem G 43 (ang. *G protein coupled receptor 43*); GPR109a - Receptor sprzężony z białkiem G 109a (ang. *G protein coupled receptor 109a*); HCA2 - receptor kwasu hydroksykarboksylowego 2 (ang. *hydroxycarboxylic acid receptor 2*); MCT - transporter monokarboksylowy zależny od protonów (ang. *proton-dependent monocarboxylate transporter*); SMCT - transporter monokarboksylanu zależny od sodu (ang. *sodium-dependent monocarboxylate transporter*); NREM - sen wolnofalowy (ang. *non-rapid eye movement*); NLRP3 - białko NOD-podobne 3, zawierające domenę pirynową (ang. *NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3*); iNOS - indukowalna syntaza tlenku azotu (ang. *inducible nitric oxide synthase*); DSS - dekstran siarczanu sodu; NF- κ B - czynnik jądrowy kappa-wzmocniacz łańcucha lekkiego aktywowanych komórek B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*); LPS - lipopolisacharyd; PTX - toksyna krzuścowa (ang. *pertussis toxin*); DC - komórki dendrytyczne; AhR - receptor węglowodorów arylowych; HIF1 α - czynnik indukowany hipoksją 1 α ; IDO1 - 2,3-dioksygenaza indoloaminowa 1; Aldh1A2 - dehydrogenaza aldehydowa 1A2, HDAC - deacetylaza histonowa (ang. *histone deacetylase*); siRNA - mały interferujący RNA (ang. *small interfering*

Tabela 1. Źródła krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych dla organizmu. [4]

Substrat	Źródła w diecie	Fermentujące drobnoustroje
Fruktoza	Nektar z agawy, miód, owoce	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Faecalibacterium</i>
Głukoza	Jabłka, maliny, groch zielony	<i>Faecalibacterium</i>
Amyloza	Ziemniak, kukurydza, pszenica, tapioka, ryż	<i>Bifidobacterium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Prevotella</i>
B-Glukan	Owies, jęczmień, pszenica, żyto, grzyby, wodorosty	<i>Eubacterium</i> <i>Atopobium</i> <i>Enterococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Prevotella</i> <i>Clostridium cluster XIVa</i>
Guma arabska	Akacja, gotowy dodatek do żywności	<i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Ruminococcus</i>
Guma guar	Fasola guar, gotowy dodatek do żywności	<i>Bifidobacterium</i> <i>Ruminococcus</i>
Inulina	Szparagi, por, cebula, banan, pszenica, czosnek	<i>Bifidobacterium</i> <i>Faecalibacterium</i>
Celuloza	Wodorosty, otręby pszenne	<i>Bifidobacterium</i>
Pektyna	Jabłka, morele, wiśnie, pomarańcze, marchewki	<i>Eubacterium</i>
Laktoza	Mleko, jogurty, maślanka, sery	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Escherichia coli</i>
Rafinoza	Mąka z nasion bawełny, mąka sojowa, cebula, ciecierzycza, fasola, groch, soczewica	<i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i>
Mannitol	Marchew, szparagi, oliwki słodkie ziemniaki, ananas, grzyby, wodorosty	<i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Escherichia coli</i>
Ksylitol	Owoce, grzyby, warzywa, owies, kukurydza	<i>Bifidobacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Prevotella</i>

choroby przebiegają z okresami remisji i zaostrzeń. Chociaż etiologia NChZJ nie została w pełni poznana, wiele badań podkreśla wpływ czynników genetycznych, środowiska oraz mikrobioty jelit [13-15]. Liczba przypadków stale rośnie. NChZJ stały się ogólnoswiatowym problemem zdrowotnym, a liczba chorych w samej Europie może obecnie wynosić około 2,5-3 mln osób [16]. W Europie współczynniki zapadalności na WZJG sięgają do 24,0 na 100 000 osób i do 11,5 na 100 000 osób w przypadku choroby LC [17].

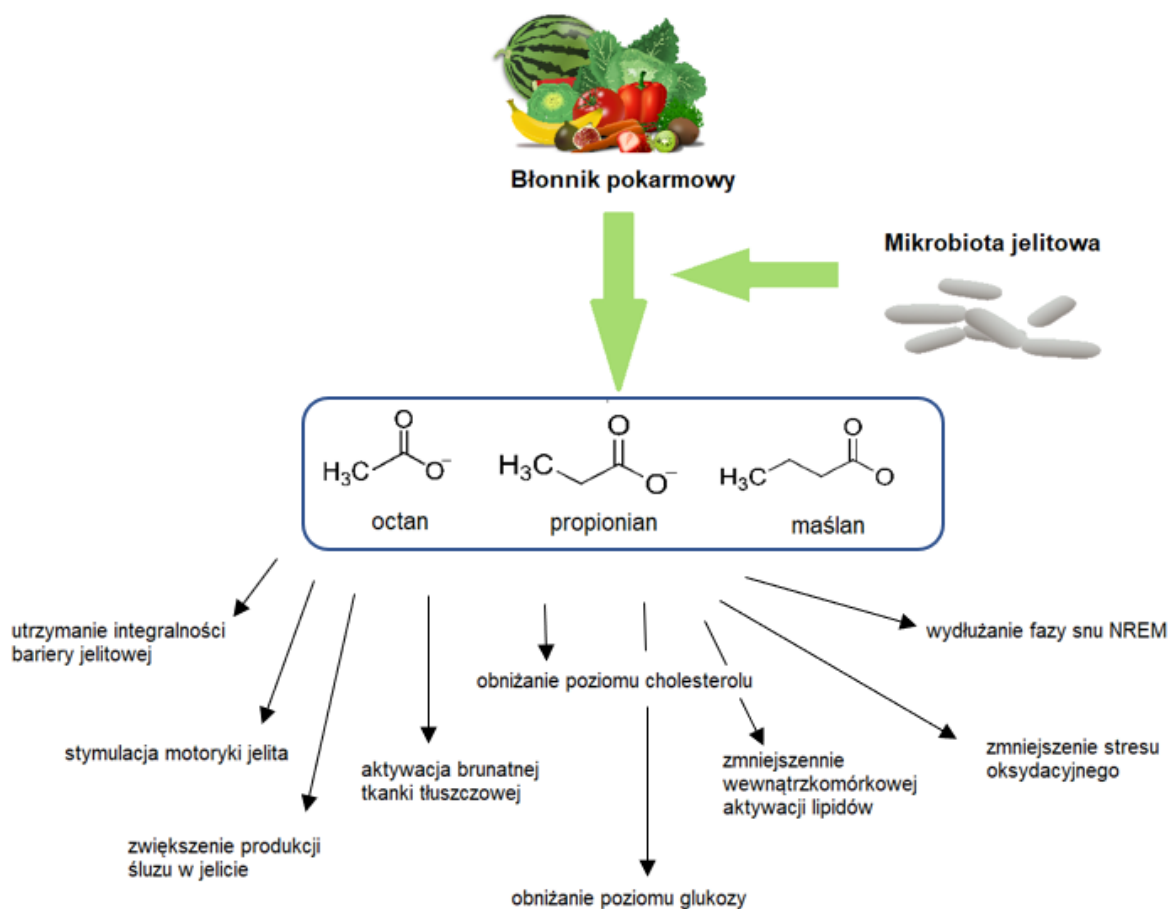
Rak jelita grubego (RJG) jest trzecim najczęstszym nowotworem rozpoznawanym u mężczyzn i drugim u kobiet, a także czwartą przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. Każdego roku odnotowuje się około 1-2 miliony nowych przypadków RJG, a 600 000 osób umiera z tego powodu [18]. Prognozuje się natomiast, że ilość zdiagnozowanych nowych przypadków do 2035 roku wyniesie ponad 2-5 milionów. Większość przypadków nowotworów jelita grubego występuje po 50 roku życia, w krajach rozwiniętych średni wiek zachorowania wynosi około 70 lat [19]. U mężczyzn śmiertelność i zapadalność są około o 25% wyższe niż u kobiet. Na jego rozpowszechnienie wpływają czynniki geograficzne, częstsze przypadki obserwuje się w krajach najbardziej rozwiniętych [20,21].

Ostatnie badania coraz częściej podkreślają istotny wpływ i rolę SCFA w NChZJ [22] i raku przewodu pokarmowego, zwłaszcza w RJG [23]. W naszej pracy podsumowujemy istniejącą wiedzę na temat SCFA i ich wpływu na zapalenie jelit oraz karcynogenezę.

METABOLIZM SCFA I ICH ROLA W PRZEWODZIE POKARMOWYM

Stężenie SCFA zmienia się w zależności od odcinka jelita: w proksymalnej części okrężnicy osiąga stężenie w przybliżeniu 70-140 mM, a w dystalnym odcinku okrężnicy spada do 20-70 mM. Wyższe stężenie SCFA w bliższym odcinku okrężnicy jest spowodowane większą dostępnością węglowodanów i wody w tej części jelita

SCFA są wchłaniane przez kolonocyty, głównie poprzez zależne od jonów wodoru i sodu transportery monokarboksylationu (MCTs i SMCTs) [24] oraz poprzez bierną dyfuzję. W tkankach występują różne podtypy i wzorce ekspresji MCT – sprzężony z protonami transporter monokarboksylationu 1 (MCT1/SLC16A1) oraz monokarboksylationowy transporter sprzężony z sodem (SMCT1/SLC5A8). SCFA, które nie są



Rycina 1. Wpływ błonnika pokarmowego bogatego w SCFA w organizmie człowieka.

metabolizowane w kolonocytach, są transportowane do krążenia wrotnego i stanowią źródło energii dla hepatocytów. Jedynie octan nie jest utleniany w wątrobie [25]. Tylko niewielka ilość octanu, propionianu i maślanu dociera do krążenia ogólnoustrojowego oraz innych tkanek takich jak mięśnie szkieletowe czy tkanka tłuszczowa [26]. Większość ostatnich badań dotyczących SCFA wykorzystywało oznaczanie ich stężenia w kale jako odzwierciedlenie produkcji w okrężnicy [27-32]. Choć jest to słuszne podejście, istnieje wiele potencjalnych źródeł błędów, takich jak pasaż jelitowy i przepuszczalność, transport metabolitów i postępowanie z próbkami [33], które należy wziąć pod uwagę podczas oceny produkcji SCFA w okrężnicy.

MECHANIZMY DZIAŁANIA SCFA W ORGANIZMIE

MECHANIZM DZIAŁANIA SCFA ZALEŻNY OD RECEPTORÓW GPCR

Swoje działanie SCFA wykazują głównie przez aktywację receptorów sprzężonych z białkiem G (ang. *G Protein Coupled Receptor*, GPCR), do których należą między innymi receptory wolnych kwasów tłuszczowych (ang. *free fatty acid receptor*, FFAR). Do tej pory udowodniono, że receptory GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2), a także GPR109a (HCA2), poprzez działanie SCFA, uczestniczą w procesie zapalnym oraz karcynogenezie (Ryc. 2). GPR41 i GPR43 stymulowane

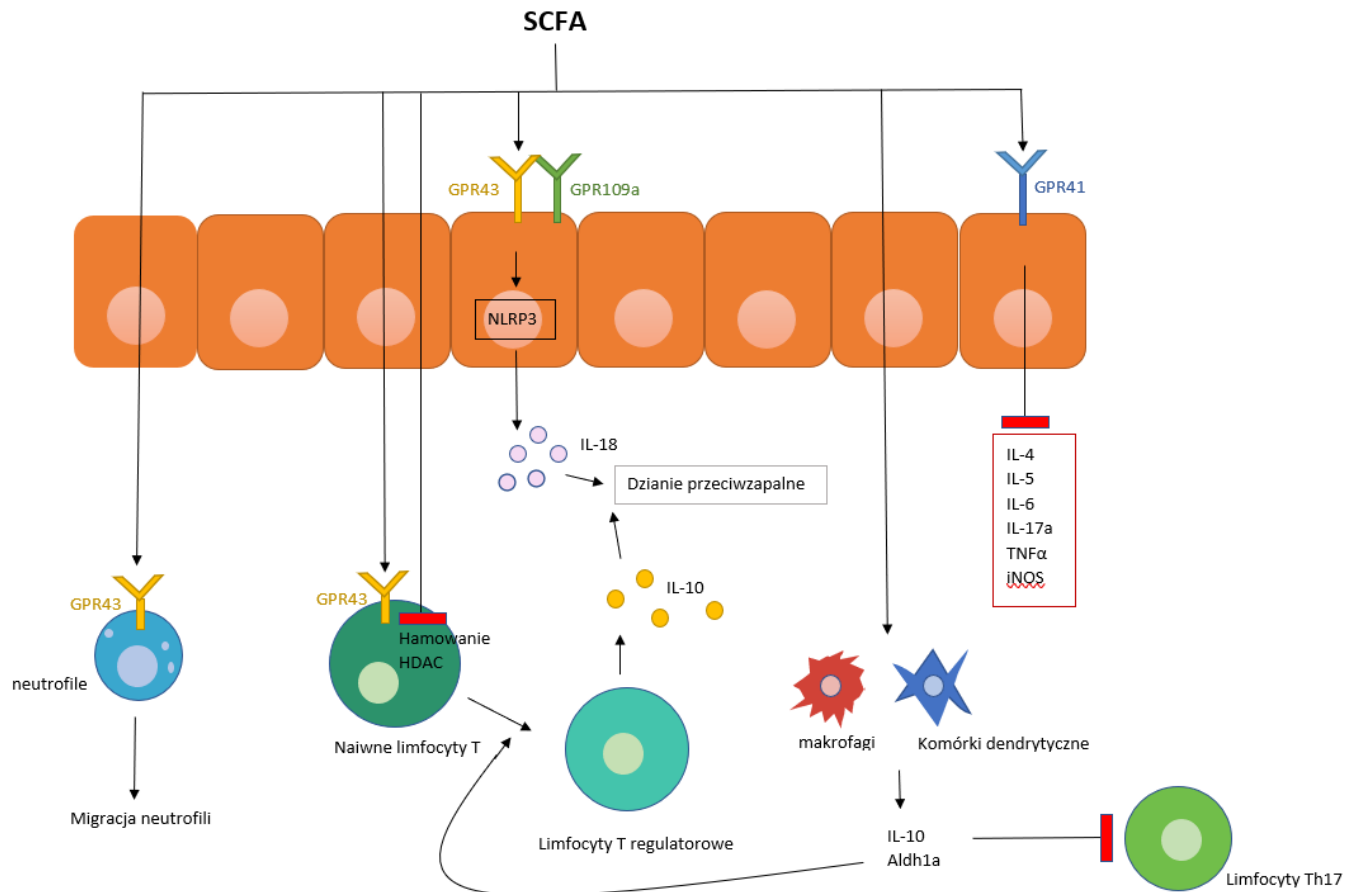
są przez octan, propionian i maślan, podczas gdy w stymulacji GPR109a biorą udział tylko maślan i niacyna [34,35].

GPR43 (FFAR2)

Ligandy receptora GPR43 odgrywają istotną rolę w regulacji procesów zapalnych, dodatkowo podejrzewa się, że biorą udział w supresji RJG, jednak działanie to nie zostało jeszcze w pełni poznane.

SCFA działając poprzez GPR43 na nabłonek jelit powodują wypływ kationów potasu, które rozpoczynają hyperpolaryzację komórek okrężnicy, co prowadzi do wydzielania IL-18 przez aktywowany inflamasom NLRP3 [36]. IL-18 pełni kluczową rolę w utrzymaniu zarówno integralności nabłonka, jak i homeostazy jelitowej [37]. Ponadto SCFA stymulują GPR43 znajdujące się na neutrofilach, tym samym powodując migrację granulocytów obojętnochłonnych podczas procesu zapalnego [38]. Dodatkowo, SCFA biorą udział w hamowaniu wydzielania cytokin prozapalnych, takich jak TNF alfa [39].

Wiele badań dowiodło, że maślan działając poprzez receptor GPR43 wykazuje działanie przeciwnowotworowe. Indukuje on apoptozę oraz hamuje proliferację zmienionych nowotworowo komórek jelita [40,41]. Udowodniono, że w komórkach gruczolakoraka okrężnicy ekspresja receptora



Rycina 2. Mechanizm działania SCFA na receptory GPCR, komórki dendrytyczne, makrofagi i limfocyty.

GPR43 jest obniżona, a ponowna jego aktywacja indukuje apoptozę oraz zatrzymuje cykl komórkowy, co potwierdza, że SCFA działając poprzez GPR43 wykazują działanie przeciwnowotworowe [42]. Potwierdzono to również poprzez badania *in vivo*. Myszy pozbawione ekspresji receptora GPR43 były bardziej predysponowane do rozwoju RJG w odniesieniu do grupy kontrolnej. Najnowsze badania wykazały, że GPR43 w istotny sposób hamuje HDAC przy udziale maślanu, powodując tym samym epigenetyczną supresję guza [43,44].

Ponadto, stymulacja GPR43 poprawia funkcję jelit poprzez pobudzenie rozwoju korzystnej mikrobioty jelita, np. *Bifidobacterium*, oraz jednocześnie hamowanie wzrostu niekorzystnego mikrobiomu, np. *Helicobacter hepaticus* czy *Prevotellaceae* [45]. Przeprowadzono badania, do których wykorzystano bakterie *Clostridium butyricum*, które uczestniczą w produkcji maślanu. Wykazano, że bakteria hamowała rozwój nowotworu poprzez modulację ścieżki Wnt/b-katenina. Wyciszenie GPR43 za pośrednictwem siRNA zmniejszyło antyproliferacyjne działanie *C. butyricum*, co potwierdza potencjalną zależność między aktywacją GPR43 a ochronną rolą tej bakterii [46].

Ponadto odkryto, że obniżona ekspresja receptorów GPR43 sprzyja karcynogenezie poprzez zmniejszenie integralności bariery jelitowej, zmianę ekspresji IL-27 przez

komórki dendrytyczne oraz zmianę fenotypu i funkcji limfocytów CD8+ w komórkach rakowych [47].

GPR41 (FFAR3)

Sugeruje się, że SCFA wykazują efekt przeciwzapalny poprzez działanie na receptor FFAR3. Badania podają, że poprzez oddziaływanie na receptor GPR41 kwas propionowy hamuje ekspresję cytokin prozapalnych, takich jak IL-4, IL-5 oraz IL-17A, natomiast kwas masłowy hamuje ekspresję indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS), TNFα i IL-6.

GPR109a

GPR109a jest kolejnym receptorem stymulowanym przez SCFA. Maślan i niacyna poprzez ten receptor indukują nabłonkową transkrypcję IL-18 [48]. Udowodniono, że myszy pozbawione ekspresji GPR109a posiadały obniżony poziom IL-18 w jelicie oraz zwiększoną ilość bakterii z rodziny *Prevotellaceae*, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zapalenia okrężnicy. Ponadto, po wywołaniu zapalenia okrężnicy przy użyciu dekstranu siarczanu sodu (DSS), myszy GPR109a^{-/-} rozwinęły ostrzejszy stan zapalny niż myszy WT (ang. *Wild Type*) [48]. Natomiast agoniści receptora GPR109a w jelicie myszy WT wykazali działanie przeciwzapalne poprzez zmniejszenie aktywacji NF-κb indukowanej przez LPS [49].

W liniach komórek raka okrężnicy KM12L4 i HCT116 z ekspresją GPR109a, SCFA hamowały aktywację NF- κ B indukowaną przez LPS, natomiast w komórkach bez ekspresji GPR109a nie wykazywały takiego działania [49]. Dowodzi to, że hamujące działanie maślanu i niacyny zależy od receptora. Ponadto inne badania wykazały, że niedobór GPR109a prowadzi do zapoczątkowania karcynogenezy na podłożu stanu zapalnego jelita [50].

DZIAŁANIE NA SLC5A8

Slc5a8 jest transporterem zależnym od jonów Na⁺, który bierze udział w transporcie głównie kwasu masłowego. Uważa się, że Slc5a8 bierze udział w supresji guza okrężnicy zależnej od ilości błonnika w dostarczonym pożywieniu. W warunkach niskiej podaży błonnika bierze udział w ochronie przed rakiem i zapaleniem okrężnicy, ale gdy spożycie błonnika jest optymalne nie pełni on już tej funkcji. W ten sposób SCFA wpływają na śluzówkowy układ odpornościowy i umożliwiają współistnienie mikrobioty w organizmie gospodarza, a tym samym biorą udział w ochronie przed zapaleniem oraz przed rakiem jelita [51,52].

WPLYW NA MAKROFAGI ORAZ KOMÓRKI DENDRYTYCZNE

SCFA, poprzez przekształcanie makrofagów M1 w niespolaryzowane makrofagi M0, hamują proces zapalny komórek odpornościowych. W ten sposób SCFA mogą odgrywać terapeutyczną rolę u chorych na NChZJ [53].

Komórki dendrytyczne (DC) po ekspozycji na kwas masłowy wytwarzają enzymy: 2,3-dioksygenazę indoloaminową 1 (IDO1) i dehydrogenazę aldehydową 1A2 (Aldh1A2), a także powodują konwersję naiwnych limfocytów T w Treg. [51,52]. Ponadto, kwas masłowy i niacyna mogą indukować wydzielanie IL-10 i Aldh1a w DC i makrofagach, co sprzyja transformacji naiwnych limfocytów T w Treg i hamuje wytwarzanie Th17. Limfocyty Th17 są jednym z typów komórek odpowiedzialnych za indukcję stanu zapalnego i karcynogenezę w jelitach [48, 54-57].

Komórki Treg mają zdolność wytwarzania dużych ilości IL-10, która ma działanie przeciwzapalne [57]. Badania wykazały, że wśród SCFA, którymi karmiono myszy, to maślan zwiększał poziom Treg w jelicie [58].

DZIAŁANIE POPRZEZ HDAC ORAZ LIMFOCYTY CD4+

SCFA pobudzają limfocyty T CD4⁺ do produkcji IL-22 oraz stymulują wytwarzanie komórek limfoidalnych poprzez działanie na receptor GPR41. Ponadto, zwiększają produkcję IL-22 poprzez promowanie ekspresji receptora węglowodorów arylowych (AhR) oraz czynnika indukowanego hipoksją 1 α (HIF1 α), które regulowane są przez mTOR i Stat3. HIF1 α wiąże się bezpośrednio z promotorem IL22, a SCFA poprzez modyfikację histonów nasila to wiązanie. Z tego wynika, że suplementacja SCFA zwiększa produkcję IL-22 i poprzez to chroni jelita przed zapaleniem [59]. Dodatkowo SCFA, a przede wszystkim kwas masłowy, mają działanie hamujące na HDAC, tym samym wpływając na geny odpowiedzialne za proliferację, różnicowanie i odp-

wieź zapalną. Dzięki temu przyczyniają się do utrzymania homeostazy jelita i chronią przed karcynogenezą [60-62]. HDAC reguluje odporność wrodzoną, kontroluje różnicowanie się komórek szpiku oraz odpowiedź zapalną w której pośredniczy ekspresja genów zależnych od TLR i IFN [63]. Ponadto, inhibitory HDAC zmniejszają nasilenie choroby i hamują cytokiny zapalne w okrężnicy, takie jak TNF- α , IFN- γ i IL-6, co zostało udowodnione w badaniach na myszach [64]. Te wyniki są obiecujące w zakresie poszukiwania alternatyw dla terapii NChZJ, szczególnie dla wykorzystania kwasu masłowego jako inhibitora HDAC.

INNE MECHANIZMY DZIAŁANIA SCFA

SCFA wywołują autofagię linii komórek rakowych jelita HCT-116, SW-480 oraz HT-29 [65,66]. Ponadto, SCFA indukują uwolnienie prostaglandyny E2 oraz ekspresję przeciwzapalnej cytokiny poprzez receptor GPCR wrażliwy na PTX (toksyna krztuszcowa). W ten sposób hamują odpowiedź zapalną monocytów [67]. Jednakże molekularny mechanizm nie został w pełni poznany.

Inne badania wykazały, że pacjenci chorujący na NChZJ mieli w różnym stopniu obniżony poziom SCFA, co zostało potwierdzone wynikami badania PCR w kierunku butyrylo-CoA [68].

PODSUMOWANIE

Dzięki wspomnianym mechanizmom SCFA poprawiają integralność błony śluzowej i odpowiedź na proces zapalny. Nieprawidłowa dieta czy choroby jelit, takie jak NChZJ, są związane między innymi z nieprawidłowościami mikrobiomu jelitowego, co przyczynia się do obniżenia poziomu SCFA [69,70]. Badania pokazały, że SCFA u pacjentów z WZJG łagodzą stan zapalny [71,72]. Stosowanie SCFA w połączeniu z klasyczną terapią NChZJ przyczyniło się do zwiększenia skuteczności leczenia [73]. Podobnie SCFA produkowane przez mikrobiotę jelitową odgrywają kluczową rolę w rozwoju raka jelita grubego. Zmiany w stężeniu SCFA, wpływają na liczne mechanizmy związane z karcynogenezą, w tym na adhezję komórek, produkcję cytokin, chemotaksję, rekrutację komórek odpornościowych i apoptozę [74].

Zebrane dane wskazują na korzystny wpływ SCFA na układ odpornościowy jelit, a także stan zapalny i karcynogenezę. Dalsze badania nad rolą SCFA w przewodzie pokarmowym jest kluczowe, aby określić ich dokładną rolę w rozwoju i leczeniu chorób zapalnych i raka jelita grubego.

PIŚMIENNICTWO

1. Cook SI, Sellin JH (1998) Review Article: Short Chain Fatty Acids in health and disease. *Alim Pharmacol Therap* 12(6): 499-507
2. Louis P, Flint HJ (2017) Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* 19: 29-41
3. Macfarlane S, Macfarlane GT (2003) Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 62: 67-72
4. Joseph J, Depp C, Shih Pei-an B, Cadenhead KS, Schmid-Schönbein G (2017) Modified mediterranean diet for enrichment of short chain fatty acids: potential adjunctive therapeutic to target immune and metabolic dysfunction in schizophrenia. *Front Neuroscience* 11: 155

5. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM (1999) Cholesterol-Lowering effects of dietary fiber: A meta-analysis. *Am J Clin Nutrition* 69: 30-42
6. Causey JL, Feirtag JM, Gallaher DD, Tunland BC, Slavin JL (2000) Effects of dietary inulin on serum lipids, blood glucose and the gastrointestinal environment in hypercholesterolemic men. *Nutrition Res* 20: 191-201
7. Li Z, Yi C, Katiraei S, Kooijman S, Zhou E, Chung CK, Gao Y, Heuvel JVD, Meijer OC, Berbée JFP (2018) Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue *via* the Gut-brain neural circuit. *Gut* 67: 1269-1279
8. Mollica MP, Raso GM, Cavaliere G (2017) Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamics in insulin-resistant obese mice. *Diabetes* 66: 1405-1418
9. Lewis K, Lutgendorff F, Phan V, Söderholm JD, Sherman PM, McKay DM (2010) Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. *Inflamm Bowel Dis* 16: 1138-1148
10. Gaudier E, Rival M, Buisine MP, Robineau I, Hoebler C (2009) Butyrate enemas upregulate muc genes expression but decrease adherent mucus thickness in mice colon. *Physiol Res* 58: 111-119
11. O'Keefe SJD (2016) Diet, Microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13: 691-706
12. Szigethy E, McLafferty L, Goyal A (2010) Inflammatory bowel disease. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 19: 301-318
13. Danese S, Fiocchi C (2006) Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 12: 4807-4812
14. Kugathasan S, Fiocchi C (2007) Progress in basic inflammatory bowel disease research. *Sem Pediatric Surg* 16: 146-153
15. Podolsky DK (2002) Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347: 417-429
16. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO E (2013) The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 7: 322-337
17. Burisch J, Munkholm P (2015) The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 50(8): 942-951
18. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM, GLOBOCAN (2010) Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer
19. Siegel R, DeSantis C, Virgo K (2012) Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin* 62: 220-241
20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68: 394-424
21. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2017) Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 66: 683-691
22. Facchin S, Vitulo N, Calgaro M (2020) Microbiota changes induced by microencapsulated sodium butyrate in patients with inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil* 32(10): 13914
23. Di-Wei Z, Run-Qing L, Jia-Xin A, Tian-Qiu X, Zi-Yi H, Rui X, Yu F, Xian-Zheng Z (2020) Prebiotics-encapsulated probiotic spores regulate gut. *Microbiota Suppress Colon Canc Adv Mat* 32: 45
24. Vijay N, Morris ME (2014) Role of monocarboxylate transporters in drug delivery to the brain. *Curr Pharm Des* 20: 1487-1498
25. Schönfeld P, Wojtczak L (2016) Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res* 57: 943-954
26. Cummings JH, Pomare EW, Branch HWJ, Naylor CPE, MacFarlane GT (1987) Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 28: 1221-1227
27. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY (2017) Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* 20: 145-155
28. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK (2016) The central nervous system and the gut microbiome. *Cell* 167: 915-932
29. Ho L, Ono K, Tsuji M, Mazzola P, Singh R, Pasinetti GM (2018) Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Rev Neurother* 18: 83-90
30. Skonieczna-Zydecka K, Grochans E, Maciejewska D, Szkup M, Schneider-Matyka D, Jurczak A (2018) Faecal short chain fatty acids profile is changed in Polish depressive women. *Nutrients* 10: 1939
31. Kelly JR, Minuto C, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG (2017) Cross talk: the microbiota and neurodevelopmental disorders. *Front Neurosci* 11: 490
32. Dinan TG, Cryan JF (2017) The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am* 46: 77-89
33. Primec M, Micetic Turk D, Langerholc T (2017) Analysis of short-chain fatty acids in human feces: a scoping review. *Anal Biochem* 526: 9-21
34. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D (2003) The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 278(13): 11312-9
35. Lukasova M, Malaval C, Gille A, Kero J, Offermanns S (2011) Nicotinic acid inhibits progression of atherosclerosis in mice through its receptor GPR109A expressed by immune cells. *J Clin Invest* 121(3): 1163-73
36. Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, Maruya M, Ian McKenzie C, Hijikata A, Wong C (2015) Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* 6: 1-15
37. Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S (2015) Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* 6: 6734
38. Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Hebeda CB, Farsky SH, Curi R (2009) Short-chain fatty acids stimulate the migration of neutrophils to inflammatory sites. *Clin Sci (Lond)* 117(9): 331-8
39. Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R (2011) Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem* 22(9): 849-55
40. Tang Y, Chen Y, Jiang H, Robbins GT, Nie D (2011) G-protein-coupled receptor for short-chain fatty acids suppresses colon cancer. *Int J Cancer* 128(4): 847-56
41. Fung KYC, Cosgrove L, Lockett T, Head R, Topping DL (2012) A review of the potential mechanisms for the lowering of colorectal oncogenesis by butyrate. *Br J Nutr* 108: 820-831
42. Tang Y, Chen Y, Jiang H, Robbins GT, Nie D (2011) G-protein-coupled receptor for short-chain fatty acids suppresses colon cancer. *Int J Cancer* 128: 847-856
43. Pan P, Oshima K, Huang YW, Agle KA, Drobyski WR, Chen X (2018) Loss of FFAR2 promotes colon cancer by epigenetic dysregulation of inflammation suppressors. *Int J Cancer* 143: 886-896
44. Pan PW, Skaer C, Wang HT, Oshima K, Huang YW (2017) Loss of free fatty acid receptor 2 enhances colonic adenoma development and reduces the chemopreventive effects of black raspberries in ApcMin/+ mice. *Carcinogenesis* 38: 86-93
45. Sivaprakasam S, Gurav A, Paschall AV, Coe GL, Chaudhary K, Cai Y (2016) An essential role of Ffar2 (Gpr43) in dietary fibre-mediated promotion of healthy composition of gut microbiota and suppression of intestinal carcinogenesis. *Oncogenesis* 5: 238-238
46. Chen D, Jin D, Huang S, Wu J, Xu M, Liu T (2020b) Clostridium butyricum, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and gut microbiota. *Cancer Lett* 469: 456-467
47. Lavoie S, Chun E, Bae S, Brennan CA, Gallini Comeau CA, Lang JK (2020) Expression of free fatty acid receptor 2 by dendritic cells prevents their expression of interleukin 27 and is required for maintenance of mucosal barrier and immune response against colorectal tumors in mice. *Gastroenterology* 158: 1359-1372
48. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Ganapathy V (2014) Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the com-

- mensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 40: 128–139
49. Thangaraju M, Cresci G, Itagaki S, Mellinger J, Browning DD, Berger FG, Ganapathy V (2008) Sodium-coupled transport of the short chain fatty acid butyrate by SLC5A8 and its relevance to colon cancer. *J Gastrointest Surg* 12: 1773–1781
 50. Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang JP, Brown EM (2014) NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 156(5): 1045–59
 51. Gurav A, Sivaprakasam S, Bhutia YD, Boettger T, Singh N, Ganapathy V (2015) Slc5a8, a Na⁺-coupled high-affinity transporter for short-chain fatty acids, is a conditional tumour suppressor in colon that protects against colitis and colon cancer under low-fibre dietary conditions. *Biochem J* 469(2): 267–78
 52. Miyauchi S, Gopal E, Fei YJ, Ganapathy V (2004) Functional identification of SLC5A8, a tumor suppressor down-regulated in colon cancer, as a Na⁽⁺⁾-coupled transporter for short-chain fatty acids. *J Biol Chem* 279(14): 13293–6
 53. Ji J, Shu D, Zheng M, Wang J, Luo C, Wang Y (2016) Microbial metabolite butyrate facilitates M2 macrophage polarization and function. *Sci Rep* 6: 1–10
 54. Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Carcamo CV, Hall J, Sun CM, Belkaid Y, Powrie F (2007) A functionally specialized population of mucosal CD103⁺ DCs induces Foxp3⁺ regulatory T cells via a TGF- β and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med* 204: 1757–1764
 55. Sun CM, Hall JA, Blank RB, Bouladoux N, Oukka M, Mora JR, Belkaid Y (2007) Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3⁺ T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med* 204: 1775–1785
 56. Liu B, Tonkonogy SL, Sartor RB (2011) Antigen-presenting cell production of IL-10 inhibits T-helper 1 and 17 cell responses and suppresses colitis in mice. *Gastroenterology* 141: 653–662
 57. Rubtsov YP, Rasmussen JP, Chi EY, Fontenot J, Castelli L, Ye X, Rudensky AY (2008) Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces. *Immunity* 28: 546–558
 58. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Rudensky AY (2013) Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 504: 451–455
 59. Yang W, Yu T, Huang X, Bilotta AJ, Xu L, Lu Y, Sun J, Pan F, Zhou J, Zhang W (2020) Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun* 11: 4457
 60. Riggs MG, Whittaker RG, Neumann JR, Ingram VM (1977) n-Butyrate causes histone modification in HeLa and Friend erythroleukaemia cells. *Nature* 268: 462–4
 61. Boffa LC, Vidali G, Mann RS, Allfrey VG (1978) Suppression of histone deacetylation in vivo and in vitro by sodium butyrate. *J Biol Chem* 253: 3364–6
 62. Davie JR (2003) Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr* 133: 2485S–93S
 63. Shakespear MR, Halili MA, Irvine KM, Fairlie DP, Sweet MJ (2011) Histone deacetylases as regulators of inflammation and immunity. *Trends Immunol* 32: 335–43
 64. Glauben R, Batra A, Fedke J, Zeitz M, Lehr HA, Leoni F (2006) Histone hyperacetylation is associated with amelioration of experimental colitis in mice. *J Immunol* 176: 5015–22
 65. Tang Y, Chen Y, Jiang H, Nie D (2011) Short-chain fatty acids induced autophagy serves as an adaptive strategy for retarding mitochondria-mediated apoptotic cell death. *Cell Death Differ* 18: 602–18
 66. Zhang J, Yi M, Zha L, Chen S, Li Z, Li C (2016) Sodium butyrate induces endoplasmic reticulum stress and autophagy in colorectal cells: implications for apoptosis. *PLoS ONE* 11: 1–25
 67. Cox MA, Jackson J, Stanton M, Rojas-Triana A, Bober L, Lavery M (2009) Short-chain fatty acids act as anti-inflammatory mediators by regulating prostaglandin E2 and cytokines. *World J Gastroenterol* 15: 5549–57
 68. Lavelle A, Sokol H (2020) Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17: 223–237
 69. Scheppach W (1996) Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA study group. *Dig Dis Sci* 41(11): 2254–9
 70. Vernia P, Annese V, Bresci G, d'Albasio G, D'Inca R, Giaccari S (2003) Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 33(3): 244–8
 71. Scheppach W, Sommer H, Kirchner T, Paganelli GM, Bartram P, Christl S (1992) Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 103(1): 51–6
 72. Sasso GL, Khachatryan L, Kondylis A, Battley JND, Sierro N, Danilova NA, Grigoryeva TV, Markelova MI, Khusnutdinova DR, Laikov AV (2020) Inflammatory Bowel Disease—Associated Changes in the Gut: Focus on Kazan Patients. *Inflamm Bowel Dis* 27: 418–433
 73. Vernia P, Marcheggiano A, Caprilli R, Frieri G, Corrao G, Valpiani D (1995) Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 9(3): 309–13
 74. Carretta MD, Quiroga J, López R, Hidalgo MA, Burgos RA (2021) Participation of short-chain fatty acids and their receptors in gut inflammation and colon cancer. *Front Physiol* 12: 662739

The role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer

Jakub Włodarczyk✉, Martyna Płoska, Karol Płoski, Jakub Fichna

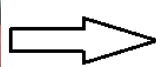
Department of Biochemistry, Medical University in Lodz, Łódź, Poland

✉Corresponding author: jakub.wlodarczyk@stud.umed.lodz.pl

Keywords: short-chain fatty acids, microbiota, colorectal cancer, inflammatory bowel diseases

Short-chain fatty acids (SCFAs) produced in the human colon are the major products of bacterial fermentation and are believed that they have a protective effect in case of gastrointestinal diseases. SCFAs, such as acetate, propionate, and butyrate are significant metabolites in intestinal homeostasis, and have been shown to be beneficial in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. SCFA are responsible for maintaining proper intestinal barrier and they take part in relevant immune functions. Action of SCFAs is dependent on the activation of protein receptors for receptor activation (GPCR) such as GPR41, GPR43 and GPR109A. In this review, we discuss the effects of SCFA on the intestinal mucosa in terms of inflammatory diseases and colorectal cancer.

Dieta bogata w błonnik



Mikrobiom przewodu pokarmowego



SCFA



Receptory:

- *Sc16a1*
- *Sc15a8*
- *GPR41*
- *GPR43*
- *GPR 109a*

Działanie:

- przeciwnowotworowe
- przeciwzapalne
- zwiększenie integralności bariery jelitowej
- hamowanie ekspresji cytokin prozapalnych
- stymulowanie wydzielania interleukin przeciwzapalnych