

Probiotika v profylaxi a terapii nádorových onemocnění a vulvovaginitid

PharmDr. Miloslav Hronek, Ph.D., Mgr. Zdeňka Kudláčková,
PharmDr. Petr Jílek, CSc., MUDr. Dana Hrnčiariková

Z hlediska protinádorových účinků hrají probiotika nejdůležitější roli v profylaxi patogeneze kolorektálního nádoru. Protinádorové vlastnosti probiotik se uplatňují při inhibici genotoxicity karcinogenů a supresi karcinogenem indukovaných preneoplastických lézí a nádorů. V profylaxi vaginálních kandidóz se doporučuje perorální podávání kmenů *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 a *L. fermentum* RC-14, B-54. Dále se jeví vhodné kmeny *L. brevis* CD-2, *L. salivarius* FV-2, *L. gasseri* MB 335, *L. plantarum*, a to v podobě gelových kapslí (*L. plantarum*) či vaginálních tablet (*L. gasseri*). Kmeny *L. acidophilus* CRL 1294 a *L. salivarius* CRL 1328 vykazují schopnost samoagregace a koagregace s *Candidou*. Probiotické kmeny *Lactobacilla* mohou ve vzácných případech vyvolat bakteriémiu a sepsi, a to zejména u imunodeficientních pacientů a pacientů, kteří prodělali chirurgický zákrok trávicího traktu. Kmeny, které infekci způsobily byly: *L. casei* a *L. rhamnosus*. Klíčová slova: probiotika, nádorová onemocnění, vulvovaginitis, *Lactobacillus*.

Probiotika v profylaxi nádorových onemocnění střeva

Probiotika se dnes běžně využívají jako součást terapie a profylaxe dyspeptických obtíží a to zejména u dysmikrobie navozené dietní chybou či dysmikrobie vzniklé v důsledku léčby antibiotiky. Již dříve jsme popsali účinek probiotik v profylaxi a terapii některých patologií GIT, včetně jejich antikarcinogenních účinků a jejich mechanismu preventivního působení v organismu (10).

V mnoha studiích na zvířecích modelech bylo prokázáno, že probiotika brání vzniku a růstu prekancerózních lézí a nádorů. Ojedinelé studie to nepotvrdily, což mohlo být důsledkem malé dávky probiotik či doby podávání probiotik (2). Některé z novějších studií ukázaly, že určité směsi metabolitů izolované z fermentovaného mléka mají vyšší potenciál deaktivovat etiologicky rizikové faktory kolorektálního karcinomu (KRK) než buněčné složky mikroorganismů (18). Na zvířecích modelech bylo zjištěno, že protinádorové vlastnosti probiotik se uplatňují při inhibici genotoxicity karcinogenů a supresi karcinogenem indukovaných preneoplastických lézí a nádorů

(4). Jedním z mechanismů působení probiotik je detoxikace genotoxinů ve střevě (11). Tento mechanismus byl prokázán např. použitím 1,2-dimethylhydrazinu (DMH), jež u potkanů indukuje poškození DNA až vznik KRK (18). Suplementace probiotik inhibuje raný vývoj adenomu kolon a vede k redukci následných polypů a tumorů u myši (8).

Dalším často používaným karcinogenem je azoxymethan (AOM). Podání lyofilizované kultury *B. longum* v dietě vedlo k signifikantnímu snížení incidence KRK a také k redukci velikosti nádorů u potkanů, snížení aktivity ornithindekarboxylázy a exprese onkoproteinu ras-p21 (Singh et al. 1997). Indukci KRK pomocí AOM inhibovala i synbiotická kombinace inulinu obohaceného oligofruktózou (prebiotikum) a dvou probiotických kmenů – *L. rhamnosus* a *B. lactis* (6).

Někteří autoři podporují názor, že protektivní vliv mají pouze živé kultury mikroorganismů. Pool-Zobel a jeho kolegové (16) prokázali silně protektivní účinek u bakterií *L. acidophilus* (z běžného jogurtu), *L. gasseri* (P79), *L. confusus* (DSM20196), *Streptococcus thermophilus* (NCIM 50083), *B. breve* a *B. longum* (izolovaného z dětské stolice) před poškoze-

ním DNA N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidinem (MNNG) v koloně potkanů. Všechny uvedené kmeny byly antigenotoxické při jedné dávce 10^{10} živých buněk/kg hmotnosti 8 hodin před podáním karcinogenu. Snížení dávky vedlo k snížení ochranného účinku. Tepelně ošetřený *L. acidophilus* neinhiboval genotoxicitu DMH ani MNNG (16).

Řada klinických pracovišť po uveřejnění výsledků z preklinického výzkumu studovala účinky probiotik přímo na lidských dobrovolnících. Hnilobné bakterie jsou dnes považovány za jeden z rizikových faktorů kolorektální karcinogeneze. Více studií prokázalo, že bifidobakterie nebo laktobacily potlačují jejich růst a množení a touto cestou mohou snížit produkci nádorových promotorů a prekarcinogenů (9).

Tuk v potravě je považován za rizikový faktor pro vznik KRK, neboť při jeho konzumaci dochází ke zvýšení hladin žlučových kyselin v tlustém střevě (zvláště sekundárních žlučových kyselin, produkovaných účinkem bakteriální 7-dehydroxylázy na primární žlučové kyseliny). Bylo prokázáno, že šestitýdenní podávání *L. acidophilus* pacientům s KRK vedlo ke snížení koncentrací rozpustných žlučových kyselin ve stolici (9).

K hodnocení antikarcinogenních účinků probiotik byly použity i epidemiologické studie, kterých v porovnání s klinickými bylo relativně málo. Tyto studie sledovaly, zda konzumace mléčných výrobků jako je jogurt a fermentované mléko obsahující *Lactobacillus* nebo *Bifidobacterium* může být spojena s nižší incidencí KRK. Výsledky jednotlivých studií jsou v tomto velice nejednotné a nelze z nich učinit jednotný závěr (9).

Lactobacillus v profylaxi vaginálních kandidóz

Laktobacily jsou součástí střevní mikroflóry, ale rovněž vytvářejí také přirozenou vaginální mikroflóru. Jejich nedostatek může vést ke kaskádě změn, jejíž výsledkem je vaginitida. Relapsy jsou spojeny s neúspěšnou snahou vytvořit vaginální flóru, ve které by dominovaly laktobacily.

V posledních letech se ukazuje, že vulvovaginální kandidózy se vyskytují stále častěji a stále také roste počet infekcí způsobených jinými druhy než *C. albicans*. U zdravé ženy existuje rovnováha mezi kvasinkami a vaginálními obrannými mechanismy (laktobacily, buňky a humorální imunita), které kontrolují a



omezují růst kvasinek. Vaginitida tedy vzniká při narušení této rovnováhy, což se může dít zvýšením počtu nebo zesílenou virulencí kvasinek. U některých pacientů je však určujícím faktorem vedoucím ke vzniku infekce snížení obranných mechanismů ve vagině. (7)

Vaginální mikroflóra zdravých žen je převážně tvořena bakteriemi produkující kyseliny mléčné. Laktobacily tvoří jakousi bariéru chránící vaginu před kolonizací patogeny. Mezi mechanismy této ochrany patří adheze k epiteliálním buňkám, samoagregace a koagregace. Zdá se, že schopnost samoagregace laktobacilů je způsobena peptidem nebo proteinem citlivým na trypsin. Kmeny *L. acidophilus* CRL 1294 a *L. salivarius* CRL 1328 mají schopnost samoagregace, ale také koagregace s kandidami. Koagregujícím faktorem je pravděpodobně peptid na povrchu vaginy a peptid na povrchu laktobacilů, zatímco receptorem na kvasinkách je cukr. Koagregace laktobacilů a kandid je inhibována po přidání manózy, jiné cukry tento účinek nemají. Faktory způsobují samo- a koagregaci pouze u agregujících kmenů a nejsou schopny způsobit agregaci u neagregujících kmenů rodu *Lactobacillus* (14).

Kmeny laktobacilů vhodné k profylaxi

Bohužel ne všechny kmeny rodu *Lactobacillus* jsou účinné proti kandidózám. Účinnost proti kvasinkám se posuzuje podle několika kritérií. Mezi ně patří schopnost adheze k lidským epiteliálním buňkám, produkce peroxidu vodíku, již zmíněná koagregace s patogeny a antimikrobiální aktivita proti *Gardnerella vaginalis* a *C. albicans*. Jako nejvhodnější se jeví tyto tři kmeny: *Lactobacillus brevis* CD2, *L. salivarius* FV2 a *L. gasseri* MB335, protože adherují na epiteliální buňky a tím vytěsňují vaginální patogeny, produkují vysokou hladinu peroxidu vodíku, koagregují s patogeny a inhibují růst *Gardnerella vaginalis* (13).

Italská studie se zabývala zjišťováním schopnosti adheze dvou kmenů rodu *Lactobacillus* k neporušeným buňkám vaginálního epitelu. Porovnávány kmeny byly *Lactobacillus plantarum* ve formě měkkých gelových kapslí a *Lactobacillus gasseri* ve formě vaginálních tablet. Od 20 pacientek s bakteriální vaginózou byly z vaginy odebrány epiteliální buňky a jejich suspenze byla promíchána s rozpuštěnou kapslí nebo

tabletou. Vyšší adhezi vykazoval *L. plantarum* (10^6 – 10^8 CFU/vzorek), který adheroval převážně v jednotlivých buňkách, zatímco *L. gasseri* adheroval pomocí tvorby malých řetězků (10^2 – 10^4 CFU/vzorek). *L. plantarum* tedy lépe kolonizuje vaginu a tím ji chrání před patogeny (1).

Zdá se, že denní užití orální formy nebo použití vaginálních čípků 1–3krát týdně s kmeny *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 nebo *Lactobacillus fermentum* B-54 zabraňuje růstu patogenů v urogenitálním traktu a snižuje riziko vzniku infekcí močových cest a v pochvě. Studie s *Lactobacillus plantarum* ukazují, že jeho užití významně snižuje výskyt infekcí u pacientů, kteří podstoupili velké chirurgické operace (3). *L. rhamnosus* je vhodný také díky tomu, že je rezistentní vůči spermidům. *L. fermentum* produkuje důležitý peroxid vodíku a je aktivní proti Gram-pozitivním kokům (17).

Jogurt, jako dobrý zdroj laktobacilů, může být konzumován a následně dojde ke kolonizaci střev, nebo může být přímo aplikován do pochvy. Je potřeba brát zřetel na to, že některé jogurty jsou však chuťově vylepšovány a výsledek použití je neefektivní, neboť mnoho výrobků má vysoký obsah cukru, který je pro kvasinky dobrým zdrojem živin. Prevence vzniku kandidózy spočívá mimo jiné v omezení příjmu cukru.

Bezpečnost laktobacilů

Probiotické kmeny laktobacilů jsou stále častěji používány pro své prospěšné účinky na zdraví. Infekce způsobené těmito probiotickými kmeny se vyskytují extrémně málo a zatím popsané případy se týkají dospělých. Studie Landa et al. (12) však popisuje případy dvou dětí, u nichž se po podání probiotik vyvinula bakteriémie a sepse, jenž byla způsobena stejnými kmeny podanými jako probiotika. V obou případech se jednalo o *Lactobacillus rhamnosus* GG, který byl podán k léčbě průjmu zapříčiněného dlouhodobou léčbou antibiotiky. U obou pacientů se vyskytly vysoké hodnoty dechová nedostatečnost, u prvního případu endokarditida. Případy této infekce jsou popisovány zejména u imunosupresivních pacientů (dospělých i dětí), takže virulence laktobacilů je zřejmě nízká. Avšak u pacientů, kteří prodělali chirurgický zákrok trávicího traktu, může být porušena integrita střev a následkem toho může dojít k průniku laktobacilů mukózou do krevního řečiště a způsobit bakte-

riémii. Tato studie nezpochybňuje kladné efekty laktobacilů na zdraví dospělých i dětí, ale upozorňuje na nepříznivé účinky (např. sepse, endokarditida), které mohou nastat zejména u imunosupresivních pacientů (12).

Další studie popisuje 200 případů infekcí spojených s laktobacily. Hlavními příznaky onemocnění byly endokarditida, bakteriémie a meningitida. Nejčastějšími kmeny, které infekci způsobily, byly *L. casei* a *L. rhamnosus*. Mortalita se blížila 30 % a byla významně spojena s polymikrobní infekcí (5).

Laktobacily v profylaxi orální kandidózy

Další zajímavé šetření bylo provedeno v Itálii. Autoři studie zjišťovali zda konzumace jogurtu ovlivňuje mikroflóru slin. V testovací skupině (věk 23–37 let) pacienti dostávali dvakrát denně po dobu osmi týdnů 125 g jogurtu. Ve dvoutýdenních intervalech byly odebrány vzorky slin a zjišťováno celkové množství živé flóry, orálních streptokoků a kandid. Výsledky měření ukázaly, že jogurt sice má určitou aktivitu proti mikroflóře obsažené ve slinách, ale nedošlo k osídlení úst mikroorganismy z jogurtu (15).

Závěr

Z uvedených literárních pramenů vyplývá, že probiotika brání vzniku a růstu prekancerózních lézí a nádorů. Jedním z mechanismů působení probiotik je detoxikace genotoxinů ve střevě. Dieta s vhodnými probiotiky má rovněž podpůrný význam v terapii vulvovaginitid. Svůj význam mají probiotika především z preventivního hlediska, či u stavů počínajících záležitostí. Jako nejvhodnější se jeví tyto tři kmeny: *Lactobacillus brevis* CD2, *L. salivarius* FV2 a *L. gasseri* MB335. Lze využít orální aplikaci probiotik, která se nacházejí v mnoha preparátech (např. Probio-fix, *Lactobacillus acidophilus*, NB *Acidophilus*). Otázka přímé aplikace jogurtů do vagíny zůstává spornou, neboť ochucovadla a přítomnost sacharidů v některých jogurtech mohou stav mikroflóry vagíny naopak zhoršovat.

PharmDr. Miloslav Hronek, Ph.D.
Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra biologických a lékařských věd
Heyrovského 1203, Hradec Králové 50005
e-mail: Hronek@faf.cuni.cz

Literatura

1. Bonetti A, Morelli L, Campominsi E, et al. Adherence of *Lactobacillus plantarum* P 17630 in soft-gel capsule formulation versus DA derlein's bacillus in tablet formulation to vaginal epithelial cells. *Minerva. Gynecol.*, 2003; 55, 3: 270–287.
2. Brady LJ, Gallaher DD, Busta FF. The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer *J Nutr* 2000; 130: 410S–414S
3. Bruce AW, Reid G. Probiotics and the urologist. *Can. J. Urol.*, 2003; 10, 2: 1785–1789.
4. Burns AJ, Rowland IR. Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. *Curr Issues Intest Microbiol* 2000; 1: 13–24.
5. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005; 24, 1: 31–40.
6. Femia AP, Luceri C, Dolara P, Giannini A, Biggeri A, Salvadori M, Clune Y, Collins KJ, Paglierani M, Caderni G. Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1953–1960.
7. Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2000; 1: 21–27.
8. Fukui M, Fujino T, Tsutsui K, Maruyama T, Yoshimura H, Shinohara T, Fukui M, Nada O. The tumor-preventing effect of a mixture of several lactic acid bacteria on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in mice. *Oncol Rep* 2001; 8: 1073–1078.
9. Hirayama K, Rafter J. The role of probiotic bacteria in cancer prevention. *Microbes Infect* 2000; 2: 681–686.
10. Hronek M. Výživa ženy v obdobích těhotenství a kojení. Maxdorf, edice Jesseni-us, 2004, 309.
11. Kassie F, Rabot S, Kundi M, Chabicovsky M, Qin HM, Knasmüller S. Intestinal microflora plays a crucial role in the genotoxicity of the cooked food mutagen 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f]quinoline. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1721–1725.
12. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Canon ML. *Lactobacillus sepsis* associated with probiotic therapy. *Pediatrics.*, 2005; 115, 1: 178–182.
13. Mastromarino P, Brigidi P, Macchia S, et al. Characterization and selection of vaginal *Lactobacillus* strains for the preparation of vaginal tablets. *J. Appl. Microbiol.*, 2002; 93: 884–893.
14. Ocana VS, Nader-Marcías ME. Vaginal lactobacilli: self- and co-aggregating ability. *Br. J. Biomed. Sci.*, 2002; 59: 183–190.
15. Petti S, Tarsitani G, D'Arca AS. A randomized clinical trial of the effect of yoghurt on the salivary microflora. *Arch. Oral. Biol.*, 2001; 46: 705–712.
16. Pool-Zobel BL, Neudecker C, Domizlaff I, Ji S, Schillinger U, Rumney C, Moretti M, Vilarini I, Scassellati-Sforzolini R, Rowland I. *Lactobacillus*- and *bifidobacterium*-mediated antigenotoxicity in the colon of rats. *Nutr Cancer* 1996; 26: 365–380.
17. Reid G, Bruce AW. Urogenital infections in women: can probiotics help? *Postgraduate Medical Journal*, 2003; 79: 428–432.
18. Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 451S–455S.

