

DESPRE ROLUL ACIZILOR BILIARI ÎN CARCINOGENEZA COLORECTALĂ

OVIDIU FABIAN, MIRCEA CAZACU, VALENTIN MUNTEAN

Clinica Chirurgie IV, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Rolul acizilor biliari în patogeneza carcinomului colorectal este discutat din 1969. Acizii biliari primari sunt sintetizați la nivelul ficatului din colesterolul neesterificat și secretați în bilă sub formă conjugată. Metabolizarea intestinală sub acțiunea bacteriilor anaerobe duce la apariția acizilor biliari secundari și a unor steroli dehidrogenați – produși cu activitate co-carcinogenă. Alimentația bogată în grăsimi, proteine și zaharuri rafinate și săracă în fibre vegetale favorizează apariția cancerului colorectal, prin modificarea tranzitului intestinal și a florei intestinale. Consecutiv, crește concentrația agenților carcinogeni în materiile fecale (inclusiv a acizilor biliari secundari), precum și timpul de acțiune a acestor agenți asupra mucoasei. Mecanismele de acțiune a acizilor biliari asupra mucoasei sunt alterarea membranei celulare prin efectul tensioactiv, fixarea ionilor de calciu, creșterea sintezei de diacilglicerol și activarea protein kinazei C, selecția celulelor rezistente la apoptoză și inducția COX2; efectul genotoxic direct prin generarea radicalilor de oxigen/azot are probabil o importanță redusă. Implicarea acizilor biliari în patogeneza atât a litiazei biliare, cât și a cancerului colorectal, poate explica asocierea slabă găsită între litiaza biliară/colecistectomie și carcinomul colorectal.

Cuvinte cheie: acizi biliari, carcinogeneză, cancer colorectal.

THE ROLE OF BILE ACID IN COLORECTAL CARCINOGENESIS

Abstract

The role of bile acids in colorectal carcinogenesis has been under discussion since 1969. Primary bile acids are synthesized in the liver from unesterified cholesterol and secreted in bile in their conjugated form. They are metabolized in the colon under the action of anaerobic bacteria leading to production of secondary bile acids and dehydrogenated sterols – products with co-carcinogenic activity. Diet rich in fat, proteins, refined sugars and poor in vegetal fibers favors the apparition of colorectal cancer by altering the intestinal transit and the microflora. As a consequence, the concentration of carcinogens (including bile acids) in the feces is increased, as well as their time of action on the colonic mucosa. Bile acids act upon the colonic mucosa through several mechanisms: cell membrane alteration by tension-active effect, binding to calcium ions, enhanced synthesis of diacylglycerol, protein kinase C activation, selection of cells resistant to apoptosis, COX2 induction and, to a lower extent, through direct genotoxic effect by generation of free oxygen/nitrogen radicals. The involvement of bile acids in the pathogenesis of both cholelithiasis and colorectal cancer could explain the weak association found between cholelithiasis/cholecystectomy and colorectal cancer.

Keywords: bile acids, carcinogenesis, colorectal cancer.

Articol intrat la redacție în data de: 28.03.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 27.05.2011

Acceptat în data de: 01.06.2011

Adresa pentru corespondență: fabianovidiu@yahoo.com

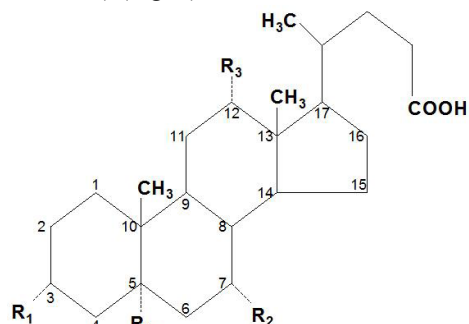
Introducere

Plecând de la observația unei distribuții geografice diferite a cancerului colo-rectal, concordantă cu compoziția alimentației, Aries și colab. au presupus că unii metaboliți ai acizilor biliari (produși sub acțiunea florei intestinale) sunt implicați în carcinogeneza colorectală [1]. Întrucât dieta determină cel puțin în parte concentrația acizilor biliari în colon, relația dintre alimentația de tip occidental și frecvența crescută a cancerului colo-rectal s-ar putea explica prin efectul metaboliților acizilor biliari asupra mucoasei colice.

Metabolismul acizilor biliari

Acizii biliari sunt sintetizați la nivelul ficatului, pornind de la colesterolul liber, neesterificat, din lipoproteinele cu densitate mare (HDL) [2]. **Sinteza acizilor biliari implică** o serie de procese care transformă molecula de colesterol, cu polaritate slabă și insolubilă în apă, în molecule polare, cu solubilitate apoasă înaltă [3]. În urma acestor procese, rezultă acidul colic și acidul chenodeoxicolic, clasificați ca acizi biliari primari; aceștia sunt secretați în bilă conjugați cu glicină sau taurină. La nivelul intestinului, acizii

biliari primari sunt deconjugați și transformați în acizii biliari secundari, respectiv acidul deoxicolic (provenit din acidul colic) și acidul litocolic (provenit din acidul chenodeoxicolic) (Fig. 1).



| Acidul biliar | R1 | R2 | R3 | R4 |
|-----------------|---------------|---------------|----------------|-------------|
| Colic | OH 3 α | OH 7 α | OH 12 α | H 5 β |
| Chenodeoxicolic | OH 3 α | OH 7 α | H | H 5 β |
| Deoxicolic | OH 3 α | H | OH 12 α | H 5 β |
| Litocolic | OH 3 α | H | H | H 5 β |

Fig. 1. Structura moleculară a principalilor acizi biliari – după Wilpart [4].

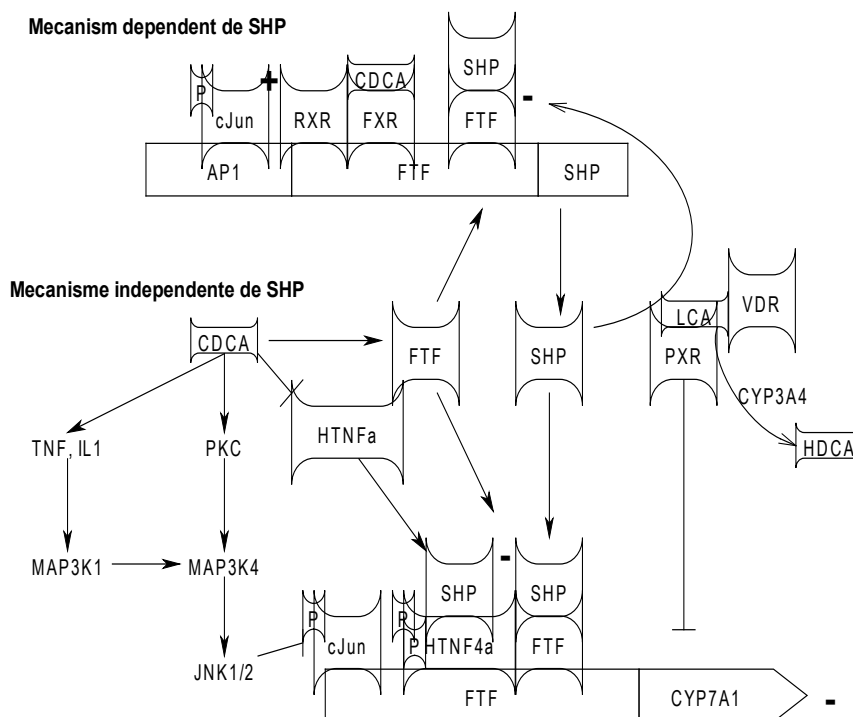


Fig. 2. Mecanismele reglării sintezei acizilor biliari. CDCA=chenodeoxycholic acid; LCA=litocholic acid; SHP=small heterodimer partner; CYP7A1=cholesterol 7 α -hydroxylase; RXR= retinoid X receptor; FXR=farnesoid X receptor; PXR=pregnane X receptor; VDR=vitamin D₃ receptor; FTF= α -fetoprotein transcription factor; HNF4 α =hepatocyte nuclear factor 4 α ; TNF=tumor necrosis factor; IL1=interleukin 1; MAP3K1=mitogen-activated protein kinase kinase 1; MAP3K4=Mitogen-activated protein kinase kinase 4; PKC=protein kinase C; JNK1/2=cJun NH₂-terminal kinase.

În mecanismul dependent de SHP acizii biliari inhibă transcrierea genelor CYP7A1 și CYP8B1: CDCA activează FXR, care activează SHP, iar acesta interacționează fie cu FTF, fie cu HNF4 α , determinând supresia genelor CYP7A1 și CYP8B1. SHP poate inhiba propria expresie prin interacțiunea cu FTF. În mecanismele independente de SHP activarea JNK1/2 se produce prin intermediul protein kinazei C sau a unor citokine (TNF α , IL1) și a protein kinazelor mitogen activate activate (MAP – 3K1, respectiv 3K4); JNK1/2 inhibă transcripția prin fosforilarea cJun sau direct prin inactivarea HNF4 α . CDCA poate induce FTF, care inhibă transcripția interferând cu HNF4 α . LCA activează VDR și PXR, care inhibă transcripția CYP7A1.

Tabelul 1. Compoziția procentuală în acizi biliari a bilei și a materiilor fecale – după Ridlon [11].

| | Acid colic | Acid chenodeoxicolic | Acid deoxicolic | Acid litolic | Acid ursodeoxicolic | Acid 12-oxo-litolic | Alți acizi |
|--------|------------|----------------------|-----------------|--------------|---------------------|---------------------|------------|
| Bila | 35% | 35% | 25% | 1% | 2% | - | 2% |
| Fecale | 2% | 2% | 34% | 29% | 2% | 3% | 28% |

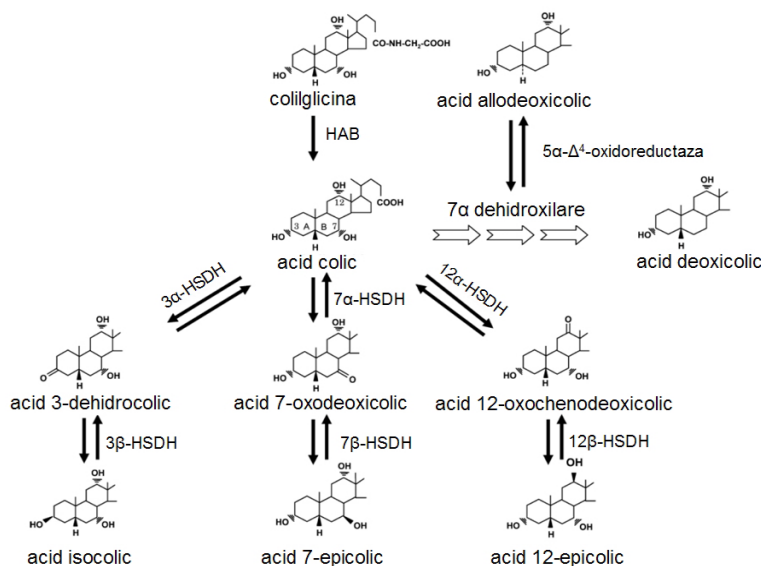
Reglarea sintezei acizilor biliari e asigurată prin limitarea activității colesterol **7 α -hidroxilazei (CYP7A1)**; în acest proces un rol esențial îl are activarea unor receptori nucleari specifici. Receptorul pentru acizii biliari (BAR – bile acid receptor sau FXR – farnesoid X receptor sau NR1H4 – nuclear receptor subfamily 1, group H, member 4) este exprimat la un nivel înalt în ficat și în intestin. Din aceeași subfamilie fac parte cele trei tipuri (α , β și γ) ale receptorului retinoid X (RXR – retinoid X receptor), care este activat de acidul retinoic [5-10]. Legarea acidului chenodeoxicolic și a altor acizi biliari de FXR duce la formarea unui heterodimer cu RXR, care induce sinteza unei proteine hepatice supresoare (SHP – small heterodimer partner). SHP dislocă factorul nuclear hepatocitar 4 (HNF4 – Hepatocyte Nuclear Factor 4) de la nivelul promotorului CYP7A1, determinând scăderea transcripției genei și prin aceasta scăderea biosintezei acizilor biliari [7,8].

Alte căi de reglare sunt independente de acțiunea SHP și implică o semnalizare intracelulară prin citokine (ca TNF α). Prin aceste căi se induce fosforilarea proteinei cJun, care prin heterodimerizare cu o altă proteină (cFos) formează proteina activatoare 1 (activator protein 1 - AP1); AP1 acționează ca un factor transcripțional care prin fosforilarea HNF4 scade afinitatea regiunii promotor a CYP7A1 [8] (Fig. 2).

Mai mult de 95% din acizii biliari sunt reabsorbiți la nivelul ileonului terminal și se întorc la ficat pe calea circulației portale. Totuși cca. 300-600 mg de acizi biliari „scapă” zilnic și ajung în colon [9,11,12], unde sunt supuși

acțiunii enzimelor florei microbiene locale. Amploarea metabolizării bacteriene a acizilor biliari este determinată de concentrația substratului și durata de expunere la acțiunea microbiană, care, la rândul lor, depind de debitul biliar, de influențele exogene asupra sintezei acizilor biliari, de eficiența absorbției ileale, de timpul de tranzit intestinal, de fixarea acizilor de componente ale conținutului colic și de proliferarea bacteriană [9,13]. Procesele biochimice pe care le suferă acizii biliari în lumenul intestinal sunt deconjugarea, dehidroxilarea, oxidarea grupărilor hidroxil, epimerizarea și dehidrogenarea nucleului steric [11] (Fig. 3).

Deconjugarea constă în hidroliza grupării amidice dintre grupul carboxilic al acizilor biliari și aminoacidul cu care se conjugă. Legătura amidică este rezistentă la acțiunea enzimelor proteolitice digestive; cu toate acestea, cea mai mare parte a acizilor biliari prezenți în fecale sunt sub formă liberă, neconjugată. Procesul de deconjugare poate fi realizat doar de anumite specii și tulpini bacteriene anaerobe (*Bacteroides* sp., *Clostridium* sp., *Bifidobacterium* sp., *Veillonella* sp.) și de câteva facultativ anaerobe (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*) au capacitatea de deconjugare a acizilor biliari [11,14,15]. În condiții speciale, anumite specii aerobe pot deconjugă acizii biliari: Grigorescu a demonstrat că tulpinile a 2 specii de *Acinetobacter* (*Acinetobacter anitratum* și *Acinetobacter lwoffii*) izolate din jejunul a 2 pacienți cu aclorhidrie/hipoclorhidrie aveau capacitatea de deconjugare a acizilor biliari [16]. E însă important de menționat că doar bacteriile

**Fig. 3.** Transformarea bacteriană a acizilor biliari în intestin. HAB = hidrolaza acizilor biliari; HSDH = hidroxisteroid-dehidrogenaza.

anaerobe au un rol major în deconjugarea acizilor biliari.

Hidrolazele responsabile de catalizarea deconjugării formează o familie de enzime (BSH – bile salt hydrolase) și sunt active la pH cuprins între 5,5 și 8, dar pH-ul optim pentru activitatea enzimelor este cuprins între 6 și 6,5. Localizarea hidrolazei este diferită la diferite specii bacteriene; astfel, la *Bifidobacterium* enzima este extracelulară, atașată peretelui celular, în timp ce la *Bacteroides*, *Veillonella*, *Clostridium*, *Streptococcus faecalis* și *Staphylococcus aureus* enzima este intracelulară [11,14,15].

În cadrul aceleiași specii proporția de tulpini capabile să producă deconjugarea variază în diferite localizări ale tubului digestiv. Astfel, proporția lor este redusă la nivelul cavității orale și abundentă la nivelul colonului (de ex. în cazul tulpinilor de *Bacteroides* proporția este de 5% la nivelul cavității orale și 75% la nivelul colonului) [14].

Dehidroxilarea constă în înlocuirea unei grupe hidroxil (de obicei 7α) cu un atom de hidrogen și duce la transformarea acizilor biliari primari în acizi biliari secundari; în urma acestei reacții acidul colic este transformat în acid deoxicolic, iar acidul chenodeoxicolic în acid litocolic. Enzimele care catalizează dehidroxilarea sunt prezente numai la bacteriile care au și capacitatea de deconjugare; pH-ul optim pentru acțiunea sa este cuprins între 6 și 7. Procesul de 7α -dehidroxilare are loc după deconjugare [11,14,15].

Dehidrogenarea nucleului steric se desfășoară prin mai multe mecanisme și duce la apariția unor compuși nesaturați (substanțe policiclice aromate). Producții ciclo-pentanofenantrenici rezultați au proprietăți carcinogene [17]. Reacțiile de dehidrogenare (aromatizare) a nucleului steric al acizilor biliari sunt produse numai de un grup de bacterii din genul *Clostridium* [18].

Epimerizarea este transformarea prin care se modifică orientarea spațială a grupării hidroxil, rezultând izomeri optici ai acizilor biliari (α - β) [9,15,19,20].

Oxidarea grupelor hidroxil ale atomilor C3, C7 și C12 este produsă de hiroxi-steroid-dehidrogenaza prezentă la variate bacterii intestinale [9].

Ca urmare a transformărilor produse sub acțiunea florei bacteriene, compoziția în acizi biliari a materiilor fecale diferă semnificativ de compoziția bilei [11] (tabelul 1), iar compoziția în acizi biliari a conținutului digestiv se modifică de-a lungul intestinului și colonului [11,21].

Rolul esențial în aceste procese îl au câteva specii de bacterii anaerobe (în primul rând cele din genurile *Bacteroides*, *Bifidobacterium* – rol major în deconjugare și *Clostridium* – mai ales în dehidrogenarea nucleului) [1,14,17,22,23]. În urma acestor procese rezultă acizii biliari secundari, acizii biliari terțiari și chiar unii produși cu activitate (co-)carcinogenă [4,17,24]; caracterul carcinogen pare să fie legat de prezența grupei metil sau metoxi la nivelul atomilor C11 și C17 a nucleului ciclo-pentanofenantrenic [17]. Întrucât proporția bacteriilor care metabolizează acizii biliari nu diferă semnificativ între populațiile cu risc ridicat și cele cu risc redus de apariție a cancerului colorectal [1], este de presupus că diferențele geografice observate între aceste populații [25] se datorează diferențelor în stilul de viață, cel mai probabil diferențelor de alimentație [26].

Rolul alimentației în patogeneza cancerului colorectal

Există numeroase observații care pledează pentru rolul dietei în patogeneza cancerului colorectal. Alimentația de tip occidental bogată în carne, grăsimi și glucide rafinate joacă un rol important în etiologia cancerului colorectal [25-28]. Pe de altă parte, alimentația bogată în fibre vegetale e considerată a avea un efect protectiv față de apariția cancerului colorectal [25,26,27,29,30]. Există mai multe mecanisme care pot explica prevenirea apariției cancerului colorectal de către fibrele vegetale din lumenul colic: diluarea agenților carcinogeni prin creșterea volumului materiilor fecale; scurtarea acțiunii carcinogenilor prin accelerarea tranzitului intestinal, fixarea acizilor biliari; generarea prin fermentare a unor acizi grași cu lanț scurt (de ex. acid butiric), care prin scăderea pH-ului inhibă 7α -dehidroxilaza bacteriană și reduce formarea acizilor biliari secundari; modificarea florei colonice producătoare de carcinogeni azotați (nitrozamine etc.) [31].

Corelația dintre dietă și incidența cancerului colorectal poate fi determinată cel puțin în parte de metabolismul acizilor biliari. O dietă bogată în grăsimi crește formarea și degradarea acizilor biliari și a altor substanțe sterolice, iar producții rezultați exercită un efect de promoție în cursul procesului de carcinogenează. Pe de altă parte, creșterea proporției de fibre vegetale în alimentație duce la scăderea cantității de acid chenodeoxicolic în bilă [31].

Tabelul 2. Efectul alimentației asupra concentrației acizilor biliari fecali – după Hill [32].

| Schimbările în dietă | Efectul asupra acizilor biliari fecali | |
|-------------------------------------|--|-----------------|
| | Eliminarea zilnică | Concentrația |
| Creșterea aportului energetic total | creștere | creștere |
| Creșterea grăsimilor alimentare | creștere | creștere |
| Creșterea proteinelor alimentare | creștere ușoară | creștere ușoară |
| Creșterea carbohidraților | fără efect | fără efect |
| Creșterea fibrelor vegetale | | |
| celuloză | fără efect | fără efect |
| tărâțe de grâu | fără efect | scădere |
| tărâțe de ovăz | creștere | fără efect |
| pectine | creștere ușoară | creștere ușoară |

Însă mai importantă decât modificarea compoziției bilei sub influența dietei este modificarea compoziției materiilor fecale în acizi biliari (tabelul 2); creșterea aportului energetic total, a cantității și proporției de grăsimi, precum și scăderea fibrelor alimentare se asociază cu creșterea eliminării zilnice și a concentrației de acizi biliari fecali [32].

Ca urmare a acțiunii florei intestinale asupra acizilor biliari în condițiile unei diete deficitare în fibre vegetale, dar excedentare în grăsimi saturate și proteine animale și cu un conținut energetic ridicat, mucoasa colonului este expusă un timp mai îndelungat la agresiunea agenților carcinogeni crescuți atât în cantitate absolută, cât și în concentrație (Fig. 4).

Posibilul efect protectiv al calciului alimentar față de apariția cancerului colorectal [33,34] s-ar putea datora fixării ionilor de calciu în combinații stabile cu acizii biliari. Studiile vizând suplimentarea calciului alimentar în scopul prevenirii cancerului colorectal au rezultate contradictorii [33-37].

Acțiunea acizilor biliari asupra mucoasei colice

Experimentele in vitro au arătat că acizii biliari secundari au activitate co-carcinogenă și co-mutagenă. In vitro s-a demonstrat că acizii biliari secundari potențează efectul mutagen al unor compuși aromatici (2-amino-antracen, 1,2-dimetil-hidralazină, N-metil-N-nitro-N-nitro-zo-guanidină, 2-acetilamino-fluoren) la o specie de *Salmonella*, celule embrionare de hamster, *Drosophila*, levuri [4].

Efectul co-mutagen este specific acizilor biliari secundari și este determinat de structura lor moleculară. Numărul de grupări hidroxil este în relație inversă cu genotoxicitatea; genotoxicitatea cea mai mare o are

acidul litocolic, care este monohidroxilat. Pentru acizii dihidroxilați poziția celei de-a doua grupe hidroxil este determinantă pentru gradul de genotoxicitate; acidul deoxicolic (izomerul 3 α ,12 α hidroxilat) este genotoxic, în timp ce acidul chenodeoxicolic (izomerul 3 α ,7 α hidroxilat) nu. În cazul acidului chenodeoxicolic se produce o legătură intramoleculară de hidrogen între grupa 12 α -hidroxil și lanțul lateral; ca urmare doar o grupă hidroxil este liberă, iar acidul chenodeoxicolic se comportă ca un acid monohidroxilat, având aceeași lipofilie ca și acizii monohidroxiilați.

Spre deosebire de acizii biliari secundari, acizii biliari primari (mai hidrofilii) sunt antimutageni. Având în vedere că în lumenul colic se găsește un amestec de acizi primari și secundari, se pune problema cum variază mutagenicitatea amestecului în funcție de proporția tipurilor de acizi. Deși acidul litocolic și acidul deoxicolic sunt promotori puternici ai mutațiilor induse cu 1,2-dimetil-hidralazină, amestecul celor 2 acizi este mai puțin activ decât fiecare acid în parte [38]. Raportul între acizii biliari secundari și cei primari în materiile fecale variază de la subiecții sănătoși la cei cu adenoame colice și la cei cu neoplazie colică; astfel raportul dintre acidul colic și cel deoxicolic este de 0,72 la subiecții sănătoși și de 1,43 la subiecții cu neoplasm colorectal; la subiecții cu adenoame colice mici (sub 0,5 mm diametru) acest raport este de 0,55, în timp ce la subiecții cu adenoame mari (peste 10 mm diametru) este de 1,24 [39]. Factorii care influențează raportul între acizii biliari primari și cei secundari în materiile fecale depind de dietă, de volumul scaunului, de rata sintezei hepatice a acidului chenodeoxicolic și rata de absorbție a acidului deoxicolic [40].

Referitor la mecanismele prin care acizii biliari secundari interacționează cu mucoasa intestinală și

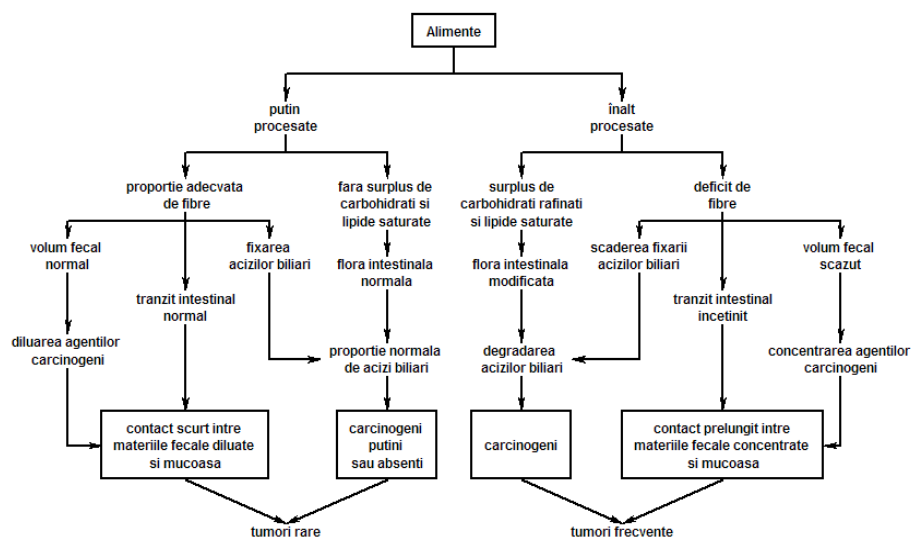


Fig. 4. Legătura dintre deficitul alimentar de fibre vegetale, excesul alimentar de grăsimi animale, metabolizarea acizilor biliari și carcinogeneza colo-rectală.

participă la carcinogeneza colorectală s-au avansat mai multe explicații.

Primul mecanism luat în discuție este legat de proprietățile tensioactive ale acizilor biliari [41]. Perfuzarea colonului cu soluții de concentrații diferite de acizi biliari la animale este urmată de modificări morfologice ale epitelului mucoasei într-o manieră dependentă de doză [42]: metaplazia celulelor cilindrice în celule rotunde sau cubice; pierderea integrității ariilor dintre cripte, urmată de expunerea membranei bazale la acțiunea conținutului intraluminal; „balonarea” celulelor epiteliale, scurtarea microvililor [43].

O altă explicație este legată de fixarea ionilor de calciu de către anionii biliari. Ionii de calciu sechestrați provin de la mucina și proteinele membranare. Calciul este necesar pentru menținerea vâscozității mucinei, proteinelor membranare și permeabilității membranei; fixarea sa în combinații stabile cu anionii biliari duce la alterarea stratului protector de mucină și dezorganizarea membranei celulare. Pierderea celulelor epiteliale este compensată printr-un proces de hiperproliferare celulară, care e prima etapă în secvența carcinogenetică hiperproliferare – adenom – carcinom; hiperproliferarea duce la creșterea numărului de celule aflate în faza S a ciclului celular, în care celulele sunt sensibile la acțiunea agenților mutageni. În plus, distrugerea stratului protector de mucină duce la expunerea celulelor stem de la baza mucoasei criptelor la mutageni prezenți în conținutul fecal [42].

Totuși simpla alterare a epitelului colonic nu este suficientă pentru inițierea hiperproliferării celulare. Există însă dovezi că acizii biliari sunt capabili de activarea protein kinazei C (enzimă implicată în controlul creșterii celulare și în promoția tumorală), prin creșterea sintezei de diacilglicerol (DAG) – un activator fiziologic al protein kinazei C. Izoenzimele din familia protein kinazei C controlează funcția altor proteine, prin fosforilarea grupelor hidroxil de la nivelul serinei și treoninei. O multitudine de funcții s-au descris pentru PKC, între acestea fiind și reglarea creșterii celulare; în celulele normale activarea PKC prin DAG este tranzitorie; activarea excesivă sau definitivă a PKC a fost descrisă în promoția tumorală [44].

S-a demonstrat că DAG este produs și în lumenul colic de către flora intestinală; nivelul producerii depinde de dietă și de concentrația de acizi biliari (acidul deoxicolic având cel mai important efect de stimulare a sintezei DAG de către bacteriile incubate) [45]. E posibil ca DAG produs intraluminal de către bacterii să treacă în membrana celulară și să determine activarea PKC, urmată de stimularea inadecvată a proliferării celulare.

O altă cale carcinogenetică în care ar putea fi implicați acizii biliari este selecția celulelor rezistente la apoptoză. Dozele mari de acizi biliari induc apoptoza celulelor maligne, în timp ce dozele mici stimulează proliferarea [46,47]; efectul diferă și în funcție de prezența sau absența unui agent carcinogen asociat [48].

Un alt mecanism propus pentru explicarea acțiunii de promoție a acizilor biliari este inducția COX2 printr-un mecanism dependent de cAMP. Producția consecutivă de prostaglandine (în special PGE2) duce la activarea PKC, inhibarea apoptozei și inhibarea răspunsului imun [49].

În fine acizii biliari pot avea un efect genotoxic. S-au descris mecanisme biochimice prin care acizii biliari participă la generarea radicalilor de oxigen și a radicalilor azotați; aceștia la rândul lor produc leziuni ale ADN, respectiv mutații [50].

Pierderea receptorilor nucleari pentru acizii biliari este implicată în tumorigeneza colorectală prin 2 mecanisme: pe de o parte, pierderea FXR în hepatocite duce la dispariția mecanismului inhibitor al CYP7A1, ceea ce duce la creșterea sintezei de acizi biliari; pe de altă parte, pierderea FXR în celulele intestinale duce la creșterea producerii de TNF α (cu infiltrarea consecutivă a mucoasei cu neutrofile și macrofage) și activarea căii Wnt de semnalizare intracelulară. Susceptibilitatea mare pentru tumori intestinale a animalelor de laborator homozigote pentru gena FXR inactivată prin mutație pare legată de prezența unei cantități mari de acizi biliari în lumenul intestinal. În schimb, activarea FXR în celulele intestinale normale și în celulele cultivate de cancer colorectal duce la creșterea apoptozei [51].

Litiază biliară, colecistectomia și cancerul colorectal

Datele epidemiologice sugerează o posibilă relație patogenică între colecistectomie (sau litiază biliară) și cancerul colorectal; distribuția geografică similară, precum și implicarea acizilor biliari în patogeneza ambelor afecțiuni pledează pentru această ipoteză. Un număr impresionant de studii au fost dedicate acestui subiect, fără a se putea trage o concluzie definitivă; totuși o corelație slabă, dar semnificativă pare să existe [52-56]. Riscul de apariție a cancerului colorectal la pacienții colecistectomizați/litiazici este mic la nivel individual, dar devine semnificativ la nivel populațional [53,57]. Explicația avansată este aceea că în urma colecistectomiei sau a litiazei (echivalentă cu o „colecistectomie funcțională”) bila se elimină continuu în intestin, iar mucoasa colică este expusă la o cantitate mai mare de acizi biliari secundari cu efect co-carcinogen [58].

Concluzii

Acizii biliari influențează carcinogeneza colică în fazele timpurii ale acesteia. Efectul este determinat de proporția dintre acizii biliari secundari și cei primari, la rândul lui dependent de alimentație, flora intestinală și (posibil) de afecțiunile biliare. Mecanismul de acțiune nu este elucidat și s-ar putea să existe mai multe căi prin care acizii biliari influențează evoluția celulară spre carcinogeneză (efectul tensioactiv asupra membranei celulare, fixarea ionilor de calciu, activarea protein kinazei C, inhibarea apoptozei sau selecția celulelor rezistente la apoptoză și altele). Este puțin

probabil ca efectul genotoxic direct să aibă un rol important; mai importantă este potențarea acțiunii agenților mutageni-carcinogeni, ceea ce contribuie la promoția tumorală. Asocierea slabă, dar semnificativă după unele studii, dintre litiaza biliară/colecistectomie și cancerul colorectal s-ar putea explica prin alterarea metabolismului intestinal al acizilor biliari și consecutiv creșterea agresivității acizilor biliari secundari asupra epiteliului colic.

Bibliografie

- Aries V, Crowther JS, Drasar BS, Hill MJ. Degradation of bile salts by human intestinal bacteria. *Gut* 1969; 10(7):575-576.
- Schwartz CC, Berman M, Vlahcevic ZR, Halloran LG, Gregory DH, Swell L. Multicompartmental analysis of cholesterol metabolism in man. Characterization of the hepatic bile acid and biliary cholesterol precursor sites. *J Clin Invest* 1978; 61(2):408-423.
- Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 2003; 72:137-174.
- Wilpart M. Co-mutagenicity of bile acids: structure-activity relations. *Eur J Cancer Prev* 1991; 1(Suppl 2):45-48.
- Chiang JY, Kimmel R, Weinberger C, Stroup D. Farnesoid X receptor responds to bile acids and represses cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1) transcription. *J Biol Chem* 2000; 275(15):10918-10924.
- Chiang JY. Bile acid regulation of gene expression: roles of nuclear hormone receptors. *Endocr Rev* 2002; 23(4):443-463.
- Chiang JY. Bile acid regulation of hepatic physiology: III. Bile acids and nuclear receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284(3):G349-G356.
- Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res* 2009; 50(10):1955-1966.
- Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 2009; 89(1):147-191.
- Baranowski M. Biological role of liver X receptors. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 7:31-55.
- Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006; 47(2):241-259.
- Hofmann AF. The enterohepatic cirche enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions. *Front Biosci* 2009; 14:2584-2598.
- Grigorescu M, Tapalaga D, Dumitrașcu D. Patologia clinică a acizilor biliari. Cluj-Napoca: Ed. Dacia; 1983.
- Hill MJ, Drasar BS. Degradation of bile salts by human intestinal bacteria. *Gut* 1968; 9(1):22-27.
- Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2009; 15(7):804-816.
- Grigorescu M, Șerban D, Dumitrașcu D. Metabolism of bile acids by strains of *Acinetobacter anitratum* and *Acinetobacter lwoffii*. *Am J Gastroenterol* 1978; 69(4):450-452.
- Coombs MM, Bhatt TS, Croft CJ. Correlation between Carcinogenicity and Chemical Structure in Cyclopenta[a]phenanthrenes. *Cancer Res* 1973; 33(4):832-837.
- Hill MJ. Steroid nuclear dehydrogenation and colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1974; 27(12):1475-1480.
- Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(16):2461-2483.
- Medici A, Pedrini P, Bianchini E, Fantin G, Guerrini A, Natalini B et al. 7 α -OH epimerisation of bile acids via oxido-reduction with *Xanthomonas maltophilia*. *Steroids* 2002; 67(1):51-56.
- Thomas LA, Veysey MJ, French G, Hylemon PB, Murphy GM, Dowling RH. Bile acid metabolism by fresh human colonic contents: a comparison of caecal versus faecal samples. *Gut* 2001; 49(6):835-842.
- McGarr SE, Ridlon JM, Hylemon PB. Diet, anaerobic bacterial metabolism, and colon cancer: a review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(2):98-109.
- Marteau P, Cuillerier E, Meance S, Gerhardt MF, Myara A, Bouvier M et al. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(3):587-593.
- Jansen PL. Endogenous bile acids as carcinogens. *J Hepatol* 2007; 47(3):434-435.
- Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1971; 28(1):3-13.
- Slattery ML. Diet, lifestyle, and colon cancer. *Semin Gastrointest Dis* 2000; 11(3):142-146.
- Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7(1A):187-200.
- Slattery ML, Curtin K, Sweeney C, Levin TR, Potter J, Wolff RK et al. Diet and lifestyle factor associations with CpG island methylator phenotype and BRAF mutations in colon cancer. *Int J Cancer* 2007; 120(3):656-663.
- Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360(9336):861-868.
- Schatzkin A, Mouw T, Park Y, Subar AF, Kipnis V, Hollenbeck A et al. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5):1353-1360.
- van Munster IP, Nagengast FM. The influence of dietary fibre on bile acid metabolism. *Eur J Cancer Prev* 1991; 1(Suppl 2):35-44.
- Hill MJ. Bile acids and colorectal cancer: hypothesis. *Eur J Cancer Prev* 1999; 1(Suppl 2):69-74.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(6):1586-1591.
- Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 20(94(6)):437-446.
- Kampman E, Slattery ML, Caan B, Potter JD. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11(5):459-466.
- Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(13):1015-1022.
- Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Nomura AM, Henderson BE, Kolonel LN. Calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2007; 165(7):784-793.
- Wilpart M, Mainguet P, Maskens A, Roberfroid M. Mutagenicity of 1,2-dimethylhydrazine towards *Salmonella*

- typhimurium, co-mutagenic effect of secondary biliary acids. *Carcinogenesis* 1983; 4(1):45-58.
39. Owen RW, Thompson MH, Hill MJ, Wilpart M, Mainguet P, Roberfroid M. The importance of the ratio of lithocholic to deoxycholic acid in large bowel carcinogenesis. *Nutr Cancer* 1987; 9(2-3):67-71.
40. Hill MJ. The ratio of lithocholic to deoxycholic acid in faeces: a risk factor in colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev* 1991; 1(Suppl 2):88.
41. Akare S, Martinez JD. Bile acid induces hydrophobicity-dependent membrane alterations. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1735(1):59-67.
42. Rafter JJ, Branting C. Bile acids - interaction with the intestinal mucosa. *Eur J Cancer Prev* 1991; 1(Suppl 2):49-54.
43. Goerg KJ, Specht W, Nell G, Rummel W, Schulz L. Effect of deoxycholate on the perfused rat colon. Scanning and transmission electron microscopic study of the morphological alterations occurring during the secretagogue action of deoxycholate. *Digestion* 1982; 25(3):145-154.
44. Nishizuka Y. The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion. *Nature* 1984; 308(5961):693-698.
45. Morotomi M, Guillem JG, LoGerfo P, Weinstein IB. Production of diacylglycerol, an activator of protein kinase C, by human intestinal microflora. *Cancer Res* 1990; 50(12):3595-3599.
46. Milovic V, Teller IC, Faust D, Caspary WF, Stein J. Effects of deoxycholate on human colon cancer cells: apoptosis or proliferation. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(1):29-34.
47. Schlottman K, Wachs FP, Krieg RC, Kullmann F, Schölmerich J, Rogler G. Characterization of bile salt-induced apoptosis in colon cancer cell lines. *Cancer Res* 2000; 60(15):4270-4276.
48. Kozoni V, Tsioulas G, Shiff S, Rigas B. The effect of lithocholic acid on proliferation and apoptosis during the early stages of colon carcinogenesis: differential effect on apoptosis in the presence of a colon carcinogen. *Carcinogenesis* 2000; 21(5):999-1005.
49. Zhang F, Subbaramaiah K, Altorki N, Dannenberg AJ. Dihydroxy bile acids activate the transcription of cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 1988; 273(4):2424-2428.
50. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589(1):47-65.
51. Modica S, Murzilli S, Salvatore L, Schmidt DR, Moschetta A. Nuclear bile acid receptor FXR protects against intestinal tumorigenesis. *Cancer Res* 2008; 68(23):9589-9594.
52. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105(1):130-141.
53. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(2):160-169.
54. Vinikoor LC, Robertson DJ, Baron JA, Silverman WB, Sandler RS. Cholecystectomy and the risk of recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7):1523-1525.
55. Vinikoor LC, Galanko JA, Sandler RS. Cholecystectomy and the risk of colorectal adenomas. *Dig Dis Sci* 2008; 53(3):730-735.
56. Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Wada R, Mitsushima T et al. Cholelithiasis is a risk factor for colorectal adenoma. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(11):2847-2852.
57. Siddiqui AA, Kedika R, Mahgoub A, Patel M, Cipher DJ, Bapat V. A previous cholecystectomy increases the risk of developing advanced adenomas of the colon. *South Med J* 2009; 102(11):1111-1115.
58. Khokhar OS, Al-Kawas FH. Postcholecystectomy colon cancer: an unanswered question. *South Med J* 2009; 102(11):1098-1099.