



# Dejavniki sistemske in črevesne mikrobiote, ki so povezani z nastankom in rezultati zdravljenja raka debelega črevesa in danke

## Factors of systemic and intestinal microbiota associated with the development and outcomes of colorectal cancer treatment

Eva Černe<sup>1</sup>, Tadeja Pintar Kaliterna<sup>\*2</sup>

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana,

<sup>2</sup> Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana,

Katedra za kirurgijo Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani Vrazov trg 2 Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 2: 22–32

**Ključne besede:** črevesna mikrobiota, rak, imunost, disbioza, vnetje, kaheksija, operacija

**Keywords:** gut microbiota, cancer, immunity, dysbiosis, inflammation, cachexia, surgery

### IZVLEČEK

Rak debelega črevesa in danke je ena najpogostejših oblik raka. Poleg genetskih, epigenetskih in dejavnikov življenjskega sloga ima pomembno vlogo pri nastanku in progresu tumorjev debelega črevesa in danke črevesna mikrobiota. S kirurško odstranitvijo tumorja (resekcijo) in drugimi oblikami multimodalnega zdravljenja, vplivamo na spremembo sistemske in črevesne mikrobiote. Identifikacija dejavnikov, s katerimi posegamo v spremembo sistemske in črevesne mikrobiote, lahko pomembno vpliva na rezultate zdravljenja, lokalne in sistemske zaplete povezane z zdravljenjem bolezni, ponovitev bolezni in dolgoročne rezultate zdravljenja. Ko smo pregledali dosegljivo literaturo, ki obravnava dejavnike

### ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the most common types of cancer worldwide. Beyond genetic, epigenetic, and lifestyle-related factors, the intestinal microbiota plays a significant role in the initiation and progression of colorectal tumours. Surgical tumour removal (resection), along with other multimodal treatments, can substantially alter both the systemic and gut microbiota. Identifying factors that influence these microbiota changes, and understanding alterations in microbial composition, may significantly affect treatment outcomes, local and systemic treatment-related complications, disease recurrence, and long-term prognosis. A review of the available literature on the influence of systemic and gut microbiota on

\* izr. prof. dr. Tadeja Pintar Kaliterna, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Katedra za kirurgijo Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani Vrazov trg 2 Ljubljana

E-pošta: tadeja.pintar@mf.uni-lj.si

vpliva sistemske in črevesne mikrobiote na pojavnost in rezultate zdravljenja raka debelega črevesa in danke, smo ugotovili, da je ta vpliv pomemben za njegov razvoj.

Na pojav bolezni se vpleta preko sistemskega vnetnega odziva, presnovnih dejavnikov, spremembe imunskega odziva, tvorbe karcinogenih dejavnikov ter genskih in epigenetskih sprememb v celicah črevesne sluznice, ki so povezane s proženjem malignih sprememb. Razumevanje pomena imunskih in mikrobiotskih sprememb pri nastanku raka debelega črevesa in danke je pomembno tako za preprečevanje bolezni, kot tudi za razvoj novih strategij zdravljenja. Obetajo se novejši, bolj celostni, individualizirani in posledično uspešnejši pristopi k obravnavi te bolezni.

## UVOD

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je ena izmed najpogostejših oblik raka, z zahodnim načinom življenja in prehranjevanja je po incidenci na tretjem mestu, po umrljivosti pa na drugem (1). Na razvoj in napredovanje raka vplivajo številni dejavniki, kot so genetski, presnovni, okolijski ter imunski (2). Pri 80 odstotkih bolnikov z rakom je tekom zdravljenja indicirana operativna odstranitev tumorja. In čeprav to predstavlja na eni strani možnost ozdravitve, pa je čas med operacijo in po njej hkrati čas povečanega tveganja za razvoj rakave bolezni (3), prav metastatska bolezen pa je tista, ki je za večino bolnikov z rakom na koncu usodna. Kirurška manipulacija s tumorskimi celicami infiltriranega tkiva na eni strani (4) ter stresni odgovor telesa na operacijo z vnetjem na drugi strani (5, 6) tumorskim celicam olajšajo prehod skozi tkivne bariere. To jim omogoči pobeg imunskemu sistemu v limfo in kri ter metastaziranje v bezgavke in oddaljena tkiva. Poleg tega odstranitev dela črevesa vpliva na čas prehoda črevesne vsebine, na absorpcijo hranil ter spremeni sestavo črevesne mikrobiote. Raziskave kažejo, da porušena zastopanost črevesnih bakterij, gliv, virusov in

the incidence and treatment outcomes of colorectal cancer indicates that microbiota is an important factor in colorectal carcinogenesis. It contributes to disease development through several mechanisms, including inducing systemic inflammatory responses, altering metabolism, modulating immune function, producing carcinogenic compounds, and promoting genetic and epigenetic changes in the intestinal mucosa associated with malignant transformation. A comprehensive understanding of the immunological and microbiota-related changes involved in colorectal cancer development is essential not only for disease prevention but also for developing novel therapeutic strategies. Emerging approaches are expected to provide more holistic, personalised, and ultimately more effective methods for managing and treating this disease.

arhej (tako imenovana disbioza) sodeluje pri nastanku RDČD. Hkrati je vedno več dokazov, da lahko črevesni mikroorganizmi modificirajo odgovor na zdravljenje kot je kemoterapija in inhibitorji kontrolnih točk (7).

## IMUNOST IN RAK DEBELEGA ČREVESEA IN DANKE

Raziskave v zadnjih dveh desetletjih kažejo, da ima imunski sistem tako zaviralni kot spodbujajoči vpliv na razvoj raka, kar imenujemo imunska urejanje raka (angl. immunoediting) (8).

### Mehanizmi, ki povzročajo zavoro imunskega odziva pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke

#### Vpliv tumorja na imunost.

Tumor na različne načine zavira imunski odziv telesa, ki skuša uničiti rakave celice.

Načini, s katerimi to doseže so:

- zavora imunskega odziva, posredovana z imunskimi celicami. Tumorske celice lahko uidejo nadzoru imunskega sistema, s tem da spreminjajo izločanje citokinov in z reprogramiranjem imun-

skih celic, kar deluje zaviralno na imunski sistem in stimulatивно na razvoj raka.

- zavora imunskega odziva, posredovana s celičnimi površinskimi beljakovinami. Primer receptorja oz. površinskega encima na T celicah, dendritičnih celicah in naravnih celicah ubijalkah, ki so pomembni pri raku debelega črevesa in danke je npr. PD-1 (programmed cell death- 1), ki je v kombinaciji PD-L1, katerega izločajo tumorske celice in tumorska stroma, ključni zaviralec citotoksičnega imunskega odziva. Okvara delovanja takih receptorjev omogoča tumorskim celicam, da uidejo imunskemu nadzoru.
- zavora imunskega odziva, posredovana s citokini. Nekateri citokini imunost spodbujajo, drugi pa jo zavirajo. Tumorske celice reprogramirajo status citokinov v prid imunosupresivnih, kar tumorskim celicam omogoča, da se izognejo nadzoru imunskega sistema.
- zavora imunskega odziva, posredovana z motenim delovanjem protitumorskih citokinov. Delovanje citokinov, ki so pomembni za imunost proti rakavim celicam (IL-12, IL-15, IL-24, CXCL9, CXCL10, CXCL11 itd.) je lahko moteno, kar spodbudi nastanek in napredovanje raka.
- obstajajo še nekatere druge oblike zavore imunskega odziva, kot so npr. zavora imunskega odziva posredovana s fosfatazo (zavira aktivacijo T celic), s transkripcijskimi faktorji, presnovnimi spremembami in zavora imunskega odziva, povzročena s tkivno hipoksijo (9).

### **Sistemska vnetje.**

Pri RDČD je sistemska vnetje, za katerega so značilni povišani provnetni citokini in beljakovine akutne faze, pokazatelj slabe prognoze. Mnogi neprijetni simptomi rakave bolezni, kot je povišana telesna temperatura, anemija, utrujenost, izguba apetita in kaheksija so vsaj delno posledica sistemske vnetne reakcije (10). Faktorji, ki sprožijo sistemska vnetje, so posledica interakcij med rakavimi celicami in okolnim tumorskim mikrookoljem, ki vsebuje vnetne celice, fibroblaste, zunajcelični matriks in žile (11). Sistemska vnetje ima številne vplive na progres RDČD, med drugim podpira primarno tumorsko

invazijo, proliferacijo, angiogenezo in metastaziranje ter zavira protitumorsko imunost (10).

### **Imunosenescenca.**

Spremembe v delovanju imunskega sistema, ki nastanejo s staranjem in ki prizadenejo tako prirojen kot pridobljen imunski sistem, pomenijo zmanjševanje sposobnosti imunskega sistema za odziv na patogene dejavnike in zmanjšan nadzor nad rakavimi celicami (12). Kot posledica so starejši ljudje bolj podvrženi razvoju rakavih obolenj, tudi RDČD.

### **Prehranska podhranjenost.**

Bolniki z RDČD imajo zaradi različnih razlogov pogosto zmanjšan vnos hranil. Za dobro delovanje imunskega sistema so potrebna ustrezna mikrohranila, kot so minerali in vitamini ter makrohranila kot so aminokisline, holesterol in maščobne kisline. Posledično njihovo pomanjkanje vodi v oslabil imunski sistem (13). Poleg tega se pri bolnikih z rakom pogosto razvije kaheksija, ki je multifaktorialni katabolni sindrom, za katerega sta značilna progresivna izguba mase skeletnih mišic (z izgubo maščevja ali brez) in sistemsko vnetje, oboje pa ima pomemben vpliv na bolnikovo prirojeno in pridobljeno imunost. (14).

### **Vpliv operativnega posega na imunski sistem je dvojni.**

Najprej nastopi akutna pooperativna zavora imunskega odziva, kasneje, z odstranitvijo tumorja, pa možnost dolgoročne obnove imunosti.

### **Akutna zavora imunosti.**

Resekcija črevesa zaradi raka, v kombinaciji z anestezijo, analgezijo, transfuzijo in infektivnimi zapleti, vodi v aktivacijo stresnega in vnetnega odziva, kar v končni fazi privede v zavrtje sistemske imunosti (15). Operacija zavira celično imunost (T celice, naravne celice ubijalke); vrh tega zavrtja je 3 dni po posegu in traja lahko tudi nekaj tednov po njem. Vzroki za to so številni, od sproščanja rastnih faktorjev (VEGF, PDGF, TGF- $\beta$ ), faktorjev strjevanja krvi, stresnih hormonov (glukokortikoidov, kateho-

laminov) in citokinov (16). Lokalne in sistemske vnetne spremembe ustvarijo dobre pogoje za nastanek premetastatskih niš in za prebuditev spečih rakavih celic (17, 18). Obstajajo ukrepi, ki zmanjšajo perioperativno vnetje in ki jih je priporočljivo v čim večji meri vključiti v obravnavo bolnikov, operiranih zaradi RDČD:

- ERAS. Kirurgija s pospešenim okrevanjem je oblika perioperativne obravnave bolnika, pri kateri z optimizacijo procesov zdravljenja vplivamo na hitrost bolnikovega okrevanja. Ta pristop zmanjšuje perioperativni stres in posledično pooperativno vnetje in umrljivost.
- Kortikosteroidi. Raziskave kažejo na manjši pooperativni sistemski vnetni odgovor in manj zapletov pri bolnikih, ki so prejeli enkratni odmerek kortikosteroida pred operacijo RDČD (19).
- Nesteroidni antirevmatiki. Zmanjšujejo perioperativno vnetje in nižajo potrebo po opioidih, nekatere raziskave pa postavljajo sum na večjo možnost dehiscence anastomoze (20).
- Imunonutricija. Ta naj bi zmanjševala perioperativno vnetje in ugodno vplivala na izhod bolnikov po operaciji gastrointestinalnih rakov (21, 22).
- Intravenska infuzija lidokaina. Perioperativna infuzija lidokaina naj bi ugodno vplivala na imunski odziv bolnika na operacijo, poleg tega zmanjša porabo opioidov in anestetikov (23, 24).

### **Obnova imunosti.**

Odstranitev tumorja in njegovih negativnih učinkov na imunski sistem vodi v manjšo količino imunosupresivnih citokinov ter ponovno okrepitev protitumorskega imunskega odziva. Za boljšo imunost sta nujna tudi ustrezna prehranska podpora ter ukrepi za zmanjšanje stresa (telesna in psihološka rehabilitacija).

### **Vpliv dodatnega (adjuvantnega) zdravljenja na imunost.**

#### **Citotoksična terapija (kemoterapija in radioterapija)**

je pogosta terapevtska možnost pri bolnikih z lokalno razširjeno ali metastatsko obliko RDČD.

Najpogostejši neugoden stranski učinek, ki vodi v zavoro sistemske imunosti, je limfopenija (15). Vendar pa lahko obe obliki citotoksičnega zdravljenja hkrati tudi aktivirata sistemske protirakave imunske odzive, ki pomagajo odstraniti oddaljene tumorske celice (25).

#### **Tarčna terapija**

se največkrat uporablja pri bolnikih z metastatsko boleznijo RDČD in ima svoj učinek proti raku na eni strani z neposredno inhibicijo signalnih poti ter na drugi s spodbujanjem protitumorske imunosti (26). Slednja se kaže s povečanjem števila cirkulirajočih dendritičnih celic, naravnih celic ubijalk in T celic ter okrepitvijo njihove citotoksičnosti (27, 28).

### **MIKROBIOTA IN RAK DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE**

#### **Mikrobiotske prilagoditve bolnikov z rakom debelega črevesa in danke**

Črevesna mikrobiota je kompleksen ekosistem, katerega sestavljajo bakterije (> 99 %), arheje, virusi, glive in paraziti (29) in ki je najbolj skoncentriran v kolonu, zlasti cekumu. Med mikrobioto in gostiteljem obstaja dinamičen, obojestransko koristen odnos: bakterije omogočajo sproščanje nekatere hranil, tvorbo vitaminov in na druge načine ohranjajo črevesno in sistemsko zdravje ter vplivajo na gostiteljeve imunske in nevroimunske odzive (30), v zameno pa gostitelj mikroorganizmom zagotavlja stabilno okolje in prehranske substrate. Glede na funkcijo jo lahko razdelimo v tri skupine: probiotiki, nevtralne bakterije in škodljive bakterije (31). Probiotiki so koristne bakterije, ki regulirajo imunski sistem, ohranjajo ravnovesje v črevesni mikrobioti, spodbujajo absorpcijo hranil in podpirajo črevesno zdravje (32). Nevtralne bakterije (ali pogojni patogeni) so v normalnih okoliščinah neškodljive, lahko pa pod določenimi pogoji prispevajo k nastanku bolezni. Škodljive bakterije imajo potencial povzročitve bolezni pri gostitelju (33). V zdravem črevesnem mikrobiomu

probiotiki številčno presegajo škodljive bakterije, če pa se ravnotežje poruši, se razrastejo škodljive bakterije, kar vodi v različna bolezenska stanja.

Na sestavo mikrobiote najbolj vpliva arhitekturna zasnova prebavne cevi, zato si je mikrobiom predstavnikov iste vrste bolj podoben kot med predstavniki različnih vrst (34). Pri ljudeh se že zgodaj v življenju začnejo kazati razlike v sestavi črevesne mikrobiote. Po vaginalnem porodu imajo tako novorojenčki več bakterij matrine vaginalne flore, tisti rojeni s carskim rezom pa njene kožne flore (35). Materino mleko vsebuje določene bakterije ter različne bioaktivne sestavine in hranila, ki jih mlečne formule nimajo; pri dojenih novorojenčkih tako prevladujejo *Bifidobacterium* sp., pri nedojenih pa *Enterobacterium* sp. (36).

Sicer pri ljudeh največje razlike v sestavi mikrobiote nastanejo zaradi razlik v prehrani in v življenjskem slogu. Pri osebah, ki jedo več mesa prevladuje *Bacteroides* sp., pri uživanju pretežno rastlinske hrane pa *Prevotella* sp. (37). Razlike nastajajo tudi glede na spol, starost in indeks telesne mase (ITM), in sicer se z debelostjo raznolikost mikrobiote zmanjšuje (38), s starostjo pa se zmanjšuje količina aktinobakterij ter povečuje količina bakteroidet (39). Zaradi uživanja neakovostne hrane, prenajedanja, gastrointestinalnih bolezni (npr. akutni ali kronični gastroenteritis), okolijskih dejavnikov (potovanje v oddaljene destinacije), zdravil (antibiotiki, hormoni, protitumorska zdravila) in staranja se lahko spremeni sestava ter razvije neravnovesje v črevesi mikrobioti (40, 41).

Disbioza je pomembna v patogenezi številnih bolezni črevesa kot so Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis pa tudi izven črevesnih stanj kot so sladkorna bolezen tip 2, astma, debelost, avtizem in revmatoidni artritis (42). Zanj je značilno zmanjšanje števila koristnih in povečanje števila provnetnih in prokancerogenih bakterij. Kot kaže, je pomembna tudi v patogenezi RDČD (43). Pri teh bolnikih je bilo namreč zaznati zmanjšano mikrobiotsko raznolikost, poleg tega pa je bila večja

zastopanost firmikutov in fuzobakterij, medtem ko je bila znatno zmanjšana zastopanost proteobakterij (44). Predklinične raziskave kažejo na zmožnost črevesnih bakterij, da vstopajo v interakcijo z epitelom črevesa ter z imunskimi celicami, in sicer tako, da sproščajo različne metabolite, proteine in druge makromolekule, ki regulirajo nastanek raka. Raziskave tudi kažejo, da črevesna mikrobiota lahko modificira odgovor bolnikov na kemoterapijo in imunoterapijo (7).

### **Spremembe v črevesni mikrobioti pri bolnikih z RDČD.**

Značilno je povečano število ustnih patogenov kot so *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Peptostreptococcus stomatis* itd., nekaterih specifičnih črevesnih bakterij kot so *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus gallolyticus*, *Morganella morganii* ter zmanjšano število koristnih črevesnih bakterij kot so *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus gallinarum*, *Clostridium butyricum* in *Carnobacterium maltaromaticum* (7). Poleg spremenjene bakterijske sestave pa naj bi bil z razvojem RDČD ter preživetjem teh bolnikov povezana tudi sprememba črevesnega viroma (45), spremenjena zastopanost gliv in plesni (46) ter arhej (47).

### **Kako naj bi mikrobná disbioza prispevala k razvoju RDČD.**

Možni mehanizmi so proizvodjanje genotoksinov, kar je značilno za *Escherichia coli* (48) in *Campylobacter jejuni* (49), indukcija okvare deoksiribonukleinske kisline (DNK) z akumulacijo reaktivnih kisikovih spojin kot pri *Bacteroides fragilis* (50) in *Enterococcus faecalis* (51), modulacijo onkogenih signalnih poti, kar je značilno za *Fusobacterium nucleatum* (52, 53) ter spodbujanjem vnetja, kar je glavni mehanizem za spodbujanje razvoja raka črevesa pri *Bacteroides fragilis* (54). Pri uživanju hrane, bogate z živalskimi maščobami, je značilna povečana zastopanost bakterij, ki presnavljajo žveplo (55); z njimi je povezano povečano tveganje za razvoj raka debelega črevesa in danke (56), ker tvorijo vodikov sulfid, ki je genotoksičen (57). Nasled-

nji mehanizem, s katerim hrana, bogata z maščobami, povečuje tveganje za nastanek raka, je preko z mikrobi tvorjenih sekundarnih žolčnih kislin kot je deoksiholna kislina (58). Porušen mikrobiom naj bi deloval tudi imunosupresivno, predvsem zaviralno na citotoksične T celice (59).

Črevesni mikrobi izločajo specifične encime, ki omogočajo fermentacijo hranil v obliko, ki se lahko absorbira, npr. neprebavljive ogljikove hidrate v kratkoverižne maščobne kisline (60); slednje imajo tako protivnetne kot imunomodulatorne učinke (61). Poleg kratkoverižnih maščobnih kislin so še drugi bakterijski metabolični produkti, sestavine samih bakterij (npr. lipopolisaharidi), deli njihovih celičnih kapsul in drugi endotoksini, ki učinkujejo na gostitelja. Vplivajo lahko na ohranjanje epitela, tvorbo vitaminov in interakcije z imunskimi celicami (62). Ena od lastnosti mikrobioma je tudi, da regulira prepustnost črevesja. Nekatere vrste bakterij povečujejo prepustnost črevesa. Posledično metaboliti in deli bakterij lažje zapuščajo črevo in vstopajo v krvni sistem, kot vnetni odziv na to pa se sproščajo citokini (63).

Na sestavo črevesne mikrobiote, poleg že naštetega, vplivajo tudi razlike v gostiteljevem genotipu (64). Organizmi imamo ne samo razlike v dednem zapisu, pač pa tudi zmožnost spreminja njegovega izražanja. Gre za epigenetiko, torej za dedne fenotipske spremembe, ki nastanejo brez sprememb v zaporedju nukleinskih kislin. Glavni epigenetski mehanizmi so metilacija DNK (65), modifikacija histonov in posledično remodeliranje kromatina (66) ter delovanja nekodirajočih ribonukleinskih kislin (RNK) (67). Črevesni mikroorganizmi lahko modulirajo metilacijo gostiteljeve DNK in RNK na različne načine, npr. z zagotavljanjem hranil za tvorbo in metabolizem vitaminov, s sintezo poliaminov (ti so ključni za proliferacijo celic, regulacijo genov, stresni odgovor), s tvorbo kratkoverižnih maščobnih kislin in s sproščanjem ekstracelularnih vezikul, ki so napolnjene z regulatornimi molekulami (68).

Na nastanek in progres raka lahko črevesni mikroorganizmi vplivajo tudi s presnovo različnih rakot-

vornih snovi – karcinogenov (69), in sicer ga na takšen način lahko bodisi spodbujajo ali pa zavirajo (70). Eden od glavnih mehanizmov je z modulacijo aktivnosti encimov, ki sodelujejo pri aktivaciji ali deaktivaciji karcinogenov, s čimer vplivajo na biorazpoložljivost in njihovo toksičnost (71). Z vzdrževanjem zdrave črevesne mikrobiote lahko tako zmanjšamo vpliv karcinogenov in s tem zmanjšamo tveganje za razvoj raka.

Homeostaza energije z absorpcijo, shranjevanjem in porabo energije iz prehranskega vnosa (72) je prav tako pod vplivom črevesne mikrobiote. Uravnava namreč presnovne hormone in dele možganov, ki regulirajo prehranjevalno vedenje (73). Tako imenovana črevesna mikrobiota – možganska os je obojesmerna signalna os, ki regulira telesno težo z uravnavanjem apetita ter porabo in shranjevanjem energije (74). Ob tem je tako za debelost kot podhranjenost značilen isti biološki faktor, to je sprememba v sestavi in raznolikosti črevesne mikrobiote glede na zdrave posameznike (75, 76).

Spremembe v življenjskem slogu in presežek hrane sta pomembna faktorja za porast debelosti. Povečano uživanje hrane z visoko vsebnostjo maščob in sladkorja dokazano spremeni mikrobno ekologijo, za katero je značilna zmanjšana mikrobna raznolikost. Ta sprememba ima za posledico spremembo v sestavi kratkoverižnih maščobnih kislin, v homeostazi energije ter povečanem vnetju (77). Znano je, da je debelost povezana z blagim kroničnim vnetjem in inzulinsko rezistenco (78). Eden od razlogov za to vnetje je med drugim povečana prepustnost črevesa in posledična translokacije po Gramu negativnih bakterij in njenih sestavnih delov v kri.

Študije črevesne mikrobiote pri podhranjenih so bile v veliki večini primerov narejene bodisi pri podhranjenih otrocih ali bolnikih z anoreksijo nervozo. Za oboje so značilne spremembe v sestavi črevesne mikrobiote, in sicer zmanjšanje celokupne količine bakterij in zmanjšana njihova raznolikost (79). Po pridobitvi na teži je mikrobna

raznolikost porasla, vendar pa so se ohranile določene motnje v njeni sestavi in spremenjen profil kratkoverižnih maščobnih kislin v blatu.

Še bolj kompleksne mehanizme in vplive črevesne mikrobiote na gostiteljevo zdravje lahko opazujemo pri bolnikih s kaheksijo. Kaheksija je uničujoč proces, ki pogosto prizadene tudi bolnike z RDČD. Gre za presnovni sindrom, za katerega je značilna ne le izguba telesne teže pač pa tudi pospešena razgradnja maščobnega tkiva in izguba skeletnih mišic. Domnevni patofiziološki mehanizmi pri njenem nastanku so sistemski vnetni odgovor, spremenjen energijski metabolizem, malabsorpcija, anoreksija in nevroendokrine spremembe (80). Za razliko od običajnega hujšanja, pri katerem telo skuša varčevati z energijo, pri kaheksiji telo energijo porablja hitreje kot običajno. Verjetno je najpomembnejši dejavnik pri nastanku kaheksije sistemsko vnetje. Rakave celice in bolnikov imunski sistem sproščajo citokine (npr.  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6, IL-1,  $\text{INF-}\gamma$ ), ki telesu naročajo razgradnjo mišic in lipolizo (81). S tem pride do uničevanja skeletnih mišic z namenom sproščanja aminokislin ter do črpanja maščobnih zalog, ki jih telo ne more učinkovito obnavljati. Poleg tega jetra pod vplivom vnetja proizvajajo namesto koristnih beljakovin, kot je albumin, beljakovine akutne faze, kar je energijsko potratno. Vnetni citokini potujejo preko krvno-možganske pregrade in izklopijo center za lakoto ter vklopijo center za sitost, zaradi česar bolniki nimajo apetita. Anoreksija poslabša negativno energijsko ravnovesje in dodatno prispeva k propadanju tkiv (82).

Nastale spremembe pri kaheksiji rakavih bolnikov imajo za bolnika številne posledice, ki vključujejo zmanjšano kakovost življenja (utrujenost, šibkost), slabšo toleranco za zdravljenje in zmanjšano preživetje (83). Kaheksija otežuje zdravljenje s kemoterapijo, saj pogosto zahteva prilagajanje shem in znižanje odmerkov zdravil, kar na koncu vpliva na izide zdravljenja (84). Raziskave kažejo, da pride pri kaheksiji do pomembnih sprememb tudi v črevesni mikrobioti. Znano je, da igra črevesna mikro-

biota pomembno vlogo pri modulaciji imunskega sistema, absorpciji hranil, ohranjanju integritete črevesa in uravnavanju različnih fizioloških procesov, kot so prebava, metabolizem in zaščita pred patogeni. Disbioza lahko moti presnovno homeostazo gostitelja, kar vodi do spremenjenega energijskega ravnovesja, motene absorpcije hranil in vnetja, kar prispeva k napredovanju kaheksije (85).

Predklinične in klinične študije kažejo, da imajo kahektični bolniki spremembe v raznolikosti (ta je zmanjšana), sestavi in delovanju črevesnega mikrobioma (86), moteno pa je tudi delovanje črevesne pregrade (87). Pri kaheksiji zaradi raka je izguba mišične mase tesno povezana tudi z disbiozo črevesne mikrobiote. Spremembe imajo za posledico značilno zmanjšano proizvodnjo kratkoverižnih maščobnih kislin; zlasti so za ohranjanje celovitosti črevesne pregrade, uravnavanje vnetja ter modulacijo mišične presnove ključne butirat, acetat in propionat (88, 89). Glede na pomembno vlogo kratkoverižnih maščobnih kislin predstavlja obnova ravnovesja črevesne mikrobiote in proizvodnje kratkoverižnih maščobnih kislin obetavno terapevtsko pot za preprečevanje kaheksije (85, 89). Študije, ki trenutno potekajo, proučujejo učinkovitost probiotikov, prebiotikov in presaditve fekalne mikrobiote na izboljšanje stanja bolnikov, ki ob rakavi bolezni trpijo zaradi kaheksije.

### **Vpliv operativnega posega na črevesno mikrobioto**

Operacija debelega črevesa in danke lahko bistveno spremeni sestavo črevesne mikrobiote. Razlogov za to je več, med drugim so to mehansko čiščenje črevesa, perioperativna uporaba antibiotikov, spremenjena anatomija črevesa, pooperativna prehrana in stres. Raziskave so po operacijah RDČD pokazale zmanjšano število bakteroidet in firmikutov ter povečanje števila proteobakterij (90), celokupno zmanjšanje števila bakterij in najpogostejših obligatornih anaerobov ter povečano zastopanost enterobakterij, stafilokokov, *Pseudomonas* sp. in *Clostridium difficile* (91).

Odstranitev dela črevesa spremeni lokalne pogoje kot so pH, peristaltika in dostop do hranil. Uporaba antibiotikov zmanjša raznolikost črevesne mikrobiote in omogoči razrast patogenih bakterij kot je *Clostridium difficile*. Čas antimikrobne profilakse naj bo zato čim krajši, poleg tega je vprašljiva dolgoročna dobrobit predoperativne oralne antibiotične priprave črevesa na operacijo RDČD.

Uporaba opioidov negativno vpliva na črevesni mikrobiom z zmanjšanjem raznolikosti ter števila koristnih mikroorganizmov, kot so laktobacili in bifidobakterije (92). To je, poleg že znanih negativnih vplivov opioidov na povrnitev peristaltike, povzročanje slabosti in bruhanja, zakasnjene rehabilitacije in drugih, še dodaten razlog za čim manjšo uporabo opioidov pri operacijah RDČD.

Parenteralna hrana spreminja črevesno mikrobioto, in sicer spodbuja razrast bakterij, ki lažje prenašajo stanje brez hranil, kot so proteobakterije in zavira razrast firmikutov, ki dominirajo v okolju bogatem s hranili (93). Enteralna prehrana podpira obnovo črevesne mikrobiote in je zato pomembno z njo prenehati čim kasneje pred ter z njo nadaljevati čim prej po operaciji.

Nekateri dokazi nakazujejo, da celo anestezija (94) in hipotermija (95) med posegom neželeno spreminjata sestavo in raznolikost črevesne mikrobiote. To poudarja potrebo po manj invazivnih kirurških tehnikah, s krajšim časom, ki je potreben za anestezijo bolnika ter medoperativni ukrepi za zmanjšanje tveganja za podhladitev bolnika.

## ZAKLJUČEK

RDČD predstavlja eno najpogostejših oblik rakave bolezni v zahodnem svetu, njena pojavnost pa je zaradi načina življenja in prehranjevanja v porastu. Imunski odziv in črevesne mikrobiotske prilagoditve se vedno bolj kažejo kot pomemben dejavnik, tako pri nastanku, kot tudi pri zdravljenju te smrtonosne bolezni. Gre za dinamičen in medsebojno povezan proces, ki se pomembno spremeni

po kirurškem posegu. Imunski sistem ima pomembno vlogo pri zavori nastanka tumorjev. Kadar je njegovo delovanje okrnjeno, kar se zgodi tudi perioperativno, lahko to rakave celice izkoristijo za lastno preživetje. Zaradi interakcij med tumorjem in okolnimi tkivi se izločajo faktorji, ki sprožijo nastanek sistemskega vnetja. Kadar je vnetni odgovor pretiran, pospešuje razvoj raka skozi več dobro znanih mehanizmov. Zato priporočajo uporabo protivnetnih strategij, kot je perioperativna uporaba enkratnega visokega odmerka kortikosteroidov ali medoperativna intravenska infuzija lido-kaina ter obravnava bolnikov v skladu s principi kirurgije s pospešenim okrevanjem (ERAS).

Zadnja leta je vedno bolj jasno, da je za zdravje črevesa zelo pomembna njegova mikrobiota. Tako kot lahko njena disbioza povzroči nastanek različnih obolenj, tudi raka, pa njeno porušeno ravnovesje slabo vpliva tudi na celjenje ran in končni izhod po operaciji. Nezdrava prehrana je le eden od dejavnikov za neustrezno zastopanost bakterij v črevesni mikrobioti, za katero je značilno zmanjšana raznolikost ter povečano število provnetnih in prokancerogenih mikrobov. Čeprav z namenom ozdravitve, lahko operacija, predoperativni ukrepi, antibiotiki in celo anestezija neugodno vplivajo na črevesno mikrobioto, njena spremenjena sestava in perioperativni stres in vnetje pa zaostalim tumorskim celicam lahko olajšajo prehod čez tkivne bariere v kri in limfo.

Raziskovanje in razumevanje pomena imunskih in mikrobiotskih sprememb že ima določen vpliv na razvijanje novih strategij zdravljenja. V prihodnosti bi lahko pomenil nove metode za zgodnejše odkrivanje bolezni ter bolj učinkovito in bolniku prilagojeno onkološko zdravljenje. Nova dognanja na tem področju bodo usmerila na najprimernejšo prehransko predoperativno in pooperativno podporo, medoperativne strategije in ukrepe za podporo imunskemu sistemu in ohranjanju zdrave mikrobiote, kar bi kot sveženj ukrepov lahko imelo ugoden učinek na zdravljenje in preživetje bolnikov z RDČD.

## Reference

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263.
- Eng C, Yoshino T, Ruiz-García E, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2024 Jul 20;404(10449):294-310. 3.
- Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJ, et al. The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations. *Ann Oncol*. 2008 Nov;19(11):1821-8. 4.
- Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, et al. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol*. 2003 Dec;4(12):760-8.
- Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care*. 2002 Aug;6(4):298-305.
- Tang F, Tie Y, Tu C, et al. Surgical trauma-induced immunosuppression in cancer: Recent advances and the potential therapies. *Clin Transl Med*. 2020 Jan;10(1):199-223.
- Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Jul;20(7):429-452.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011 Mar 25;331(6024):1565-70.
- Zhang Y, Rajput A, Jin N, et al. Mechanisms of Immunosuppression in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 20;12(12):3850.
- Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 21;25(31):4383-4404.
- McAllister SS, Weinberg RA. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat Cell Biol*. 2014 Aug;16(8):717-27.
- Wang Y, Cao X, Yang C, et al. Ferroptosis and immunosenescence in colorectal cancer. *Semin Cancer Biol*. 2024 Nov;106-107:156-165.
- Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr*. 2022 Dec 8;9:1082500.
- Rounis K, Makrakis D, Gioulbasanis I, et al. Cancer Cachexia and Antitumor Immunity: Common Mediators and Potential Targets for New Therapies. *Life (Basel)*. 2022 Jun 12;12(6):880.
- Li C, Li J. Dysregulation of systemic immunity in colorectal cancer and its clinical applications as biomarkers and therapeutics. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024 Dec;204:104543.
- Bakos O, Lawson C, Rouleau S, et al. Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity. *J Immunother Cancer*. 2018 Sep 3;6(1):86.
- Peinado H, Zhang H, Matei IR, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer*. 2017 May;17(5):302-317.
- Alieva M, van Rheeën J, Broekman MLD. Potential impact of invasive surgical procedures on primary tumor growth and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2018 Apr;35(4):319-331.
- McSorley ST, Roxburgh CSD, Horgan PG, et al. The Impact of Preoperative Dexamethasone on the Magnitude of the Postoperative Systemic Inflammatory Response and Complications Following Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Aug;24(8):2104-2112.
- Hakkarainen TW, Steele SR, Bastaworous A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for anastomotic failure: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP). *JAMA Surg*. 2015 Mar 1;150(3):223-8.
- Buzquurz F, Bojesen RD, Grube C, et al. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BJS Open*. 2020 Oct;4(5):764-775.
- Niu JW, Zhou L, Liu ZZ, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Perioperative Immunonutrition in Gastrointestinal Cancer Patients. *Nutr Cancer*. 2021;73(2):252-261.
- Chamaraux-Tran TN, Piegeler T. The Amide Local Anesthetic Lidocaine in Cancer Surgery-Potential Antimetastatic Effects and Preservation of Immune Cell Function? A Narrative Review. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Dec 20;4:235.
- Weibel S, Jokinen J, Pace NL, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2016 Jun;116(6):770-83.
- Huang KC, Chiang SF, Chang HY, et al. Colorectal cancer-specific IFN $\beta$  delivery overcomes dysfunctional dsRNA-mediated type I interferon signaling to increase the abscopal effect of radiotherapy. *J Immunother Cancer*. 2024 May 15;12(5):e008515.
- Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 20;5(1):22.
- Botta C, Bestoso E, Apollinari S, et al. Immune-modulating effects of the newest cetuximab-based chemioimmunotherapy regimen in advanced colorectal cancer patients. *J Immunother*. 2012 Jun;35(5):440-7.
- Chen S, Li X, Chen R, et al. Cetuximab intensifies the ADCC activity of adoptive NK cells in a nude mouse colorectal cancer xenograft model. *Oncol Lett*. 2016 Sep;12(3):1868-1876.
- Perler BK, Friedman ES, Wu GD. The Role of the Gut Microbiota in the Relationship Between Diet and Human Health. *Annu Rev Physiol*. 2023 Feb 10;85:449-468.
- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 7;21(29):8787-803.
- Szajewska H, Scott KP, de Meij T, et al. Antibiotic-perturbed microbiota and the role of probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2025 Mar;22(3):155-172.
- Gao T, Wang X, Li Y, et al. The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut-Skin Axis: A Review. *Nutrients*. 2023 Jul 13;15(14):3123.
- Lembke HK, Carlson EE. Activity-based probes in pathogenic bacteria: Investigating drug targets and molecule specificity. *Curr Opin Chem Biol*. 2023 Oct;76:102359.
- Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet*. 2017 Nov;18(11):690-699.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5.
- Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013 Apr;21(4):167-73.
- Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):159-65.
- Yun Y, Kim HN, Kim SE, et al. Comparative analysis of gut microbiota associated with body mass index in a large Korean cohort. *BMC Microbiol*. 2017 Jul 4;17(1):151.
- Odamaki T, Kato K, Sugahara H, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016 May 25;16:90.
- Dapa T, Xavier KB. Effect of diet on the evolution of gut commensal bacteria. *Gut Microbes*. 2024 Jan-Dec;16(1):2369337.
- Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep;19(9):565-584.

- 42.Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011 Apr;9(4):279-90.
- 43.Singh G, Chaudhry Z, Boyadzhyan A, et al. Dysbiosis and colorectal cancer: conducive factors, biological and molecular role, and therapeutic perspectives. *Explor Target Antitumor Ther.* 2025 Jun 27;6:1002329.
- 44.Gao Z, Guo B, Gao R, et al. Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol.* 2015 Feb 2;6:20.
- 45.Nakatsu G, Zhou H, Wu WKK, et al. Alterations in Enteric Virome Are Associated With Colorectal Cancer and Survival Outcomes. *Gastroenterology.* 2018 Aug;155(2):529-541.e5.
- 46.Coker OO, Nakatsu G, Dai RZ, et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut.* 2019 Apr;68(4):654-662.
- 47.Coker OO, Wu WKK, Wong SH, et al. Altered Gut Archaea Composition and Interaction With Bacteria Are Associated With Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020 Oct;159(4):1459-1470.e5.
- 48.Johnson WM, Lior H. A new heat-labile cytolethal distending toxin (CLDT) produced by *Escherichia coli* isolates from clinical material. *Microb Pathog.* 1988 Feb;4(2):103-13.
- 49.He Z, Gharaibeh RZ, Newsome RC, et al. *Campylobacter jejuni* promotes colorectal tumorigenesis through the action of cytolethal distending toxin. *Gut.* 2019 Feb;68(2):289-300.
- 50.Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, et al. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Sep 13;108(37):15354-9.
- 51.Wang X, Huycke MM. Extracellular superoxide production by *Enterococcus faecalis* promotes chromosomal instability in mammalian cells. *Gastroenterology.* 2007 Feb;132(2):551-61.
- 52.Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe.* 2013 Aug 14;14(2):195-206.
- 53.Rubinstein MR, Baik JE, Lagana SM, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ $\beta$ -catenin modulator Annexin A1. *EMBO Rep.* 2019 Apr;20(4):e47638.
- 54.Chung L, Thiele Orberg E, Geis AL, et al. *Bacteroides fragilis* Toxin Coordinates a Pro-carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells. *Cell Host Microbe.* 2018 Feb 14;23(2):203-214.e5.
- 55.David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014 Jan 23;505(7484):559-63.
- 56.Nguyen LH, Ma W, Wang DD, et al. Association Between Sulfur-Metabolizing Bacterial Communities in Stool and Risk of Distal Colorectal Cancer in Men. *Gastroenterology.* 2020 Apr;158(5):1313-1325.
- 57.Attene-Ramos MS, Nava GM, Muellner MG, et al. DNA damage and toxicogenomic analyses of hydrogen sulfide in human intestinal epithelial FHs 74 Int cells. *Environ Mol Mutagen.* 2010 May;51(4):304-14.
- 58.Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science.* 2015 Apr 3;348(6230):80-6.
- 59.Peucker K, Strigli A, Tauriello DVF, et al. Microbiota-dependent activation of the myeloid calcineurin-NFAT pathway inhibits B7H3- and B7H4-dependent anti-tumor immunity in colorectal cancer. *Immunity.* 2022 Apr 12;55(4):701-717.e7.
- 60.Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, et al. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes.* 2012 Jul-Aug;3(4):289-306.
- 61.Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol.* 2014;121:91-119.
- 62.Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018 Apr 10;24(4):392-400.
- 63.Brandsma E, Kloosterhuis NJ, Koster M, et al. A Proinflammatory Gut Microbiota Increases Systemic Inflammation and Accelerates Atherosclerosis. *Circ Res.* 2019 Jan 4;124(1):94-100.
- 64.Goodrich JK, Davenport ER, Clark AG, et al. The Relationship Between the Human Genome and Microbiome Comes into View. *Annu Rev Genet.* 2017 Nov 27;51:413-433.
- 65.Niu Y, Zhao X, Wu YS, et al. N6-methyl-adenosine (m6A) in RNA: an old modification with a novel epigenetic function. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2013 Feb;11(1):8-17.
- 66.Maunakea AK, Chepelev I, Zhao K. Epigenome mapping in normal and disease States. *Circ Res.* 2010 Aug 6;107(3):327-39.
- 67.Mangiavacchi A, Morelli G, Orlando V. Behind the scenes: How RNA orchestrates the epigenetic regulation of gene expression. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jan 25;11:1123975.
- 68.Rubas NC, Torres A, Maunakea AK. The Gut Microbiome and Epigenomic Reprogramming: Mechanisms, Interactions, and Implications for Human Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2025 Sep 5;26(17):8658.
- 69.Qu R, Zhang Y, Ma Y, et al. Role of the Gut Microbiota and Its Metabolites in Tumorigenesis or Development of Colorectal Cancer. *Adv Sci (Weinh).* 2023 Aug;10(23):e2205563.
- 70.Ludgate ME, Masetti G, Soares P. The relationship between the gut microbiota and thyroid disorders. *Nat Rev Endocrinol.* 2024 Sep;20(9):511-525.
- 71.Greten FR, Arkan MC. Gut microbial carcinogen metabolism: another avenue to cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Oct 28;9(1):297.
- 72.Bakker GJ, Zhao J, Herrema H, et al. Gut Microbiota and Energy Expenditure in Health and Obesity. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Nov-Dec;49 Suppl 1:S13-9.
- 73.Kairupan TS, Amitani H, Cheng KC, et al. Role of gastrointestinal hormones in feeding behavior and obesity treatment. *J Gastroenterol.* 2016 Feb;51(2):93-103.
- 74.Bauer PV, Hamr SC, Duca FA. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci.* 2016 Feb;73(4):737-55.
- 75.Gordon JI, Dewey KG, Mills DA, et al. The human gut microbiota and undernutrition. *Sci Transl Med.* 2012 Jun 6;4(137):137ps12.
- 76.Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006 Dec 21;444(7122):1022-3.
- 77.de Clercq NC, Groen AK, Romijn JA, et al. Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition. *Adv Nutr.* 2016 Nov 15;7(6):1080-1089.
- 78.Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science.* 2013 Jan 11;339(6116):172-7.
- 79.Morita C, Tsuji H, Hata T, et al. Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. *PLoS One.* 2015 Dec 18;10(12):e0145274.
- 80.Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013 Feb;10(2):90-9.
- 81.Panebianco C, Villani A, Potenza A, et al. Targeting Gut Microbiota in Cancer Cachexia: Towards New Treatment Options. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 17;24(3):1849.
- 82.Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa E Silva MP, et al. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020 Jun;11(3):619-635.
- 83.Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, et al. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol.* 2015 Apr 15;7(4):17-29.
- 84.Baracos VE, Martin L, Korc M, et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jan 18;4:17105.

85. Ziemons J, Smidt ML, Damink SO, et al. Gut microbiota and metabolic aspects of cancer cachexia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021 May;35(3):101508.
86. Ni Y, Lohinai Z, Heshiki Y, et al. Distinct composition and metabolic functions of human gut microbiota are associated with cachexia in lung cancer patients. *ISME J.* 2021 Nov;15(11):3207-3220.
87. Malard F, Vekhoff A, Lapusan S, et al. Gut microbiota diversity after autologous fecal microbiota transfer in acute myeloid leukemia patients. *Nat Commun.* 2021 May 25;12(1):3084.
88. Liu H, Cheng Y, Qu Y, et al. Unraveling the gut microbiota and short-chain fatty acids characteristics and associations in a cancer cachexia mouse model. *Microb Pathog.* 2023 Oct;183:106332.
89. Pérez-Reytor D, Puebla C, Karahanian E, et al. Use of Short-Chain Fatty Acids for the Recovery of the Intestinal Epithelial Barrier Affected by Bacterial Toxins. *Front Physiol.* 2021 May 24;12:650313.
90. Deng X, Li Z, Li G, et al. Comparison of Microbiota in Patients Treated by Surgery or Chemotherapy by 16S rRNA Sequencing Reveals Potential Biomarkers for Colorectal Cancer Therapy. *Front Microbiol.* 2018 Jul 17;9:1607.
91. Komatsu S, Sakamoto E, Norimizu S, et al. Efficacy of perioperative synbiotics treatment for the prevention of surgical site infection after laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Surg Today.* 2016 Apr;46(4):479-90.
92. Wang F, Meng J, Zhang L, et al. Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model. *Sci Rep.* 2018 Feb 26;8(1):3596.
93. Demehri FR, Barrett M, Teitelbaum DH. Changes to the Intestinal Microbiome With Parenteral Nutrition: Review of a Murine Model and Potential Clinical Implications. *Nutr Clin Pract.* 2015 Dec;30(6):798-806.
94. Lian X, Zhu Q, Sun L, et al. Effect of Anesthesia/Surgery on Gut Microbiota and Fecal Metabolites and Their Relationship With Cognitive Dysfunction. *Front Syst Neurosci.* 2021 Aug 17;15:655695.
95. Huus KE, Ley RE. Blowing Hot and Cold: Body Temperature and the Microbiome. *mSystems.* 2021 Oct 26;6(5):e0070721.