

14–15 marzo 2015, Barcellona

Foglio informativo #3

Cancro al fegato e al colon: il microbiota intestinale offre opzioni di diagnosi e trattamento future

Il microbiota intestinale può essere coinvolto nello sviluppo del cancro al fegato e al colon-retto. Svelare i processi di tale coinvolgimento fornisce ottimi punti di partenza per creare nuove misure terapeutiche e diagnostiche. È ciò che dimostrano i risultati del Prof. Robert F. Schwabe (Columbia University, New York, USA) e del Dr. Peer Bork (Università di Heidelberg, Germania) presentati al Vertice mondiale sul Microbiota intestinale per la salute di Barcellona (14–15 marzo 2015).

Microbiota intestinale: una via promettente per la gestione del cancro al fegato

Ogni anno oltre 700.000 pazienti muoiono di cancro al fegato in tutto il mondo; il che rende questa malattia la seconda causa principale di morte indotta dal cancro. “Solo una piccola percentuale di pazienti è idonea per un approccio di cura come il trapianto di fegato. Lo

Ogni anno oltre 700.000 pazienti muoiono di cancro al fegato in tutto il mondo; il che rende questa malattia la seconda causa principale di morte indotta dal cancro.

sviluppo di nuovi farmaci rimane un obiettivo importante, essendoci una sopravvivenza media di meno di un anno. Inoltre, i tentativi di sviluppare strategie di prevenzione efficaci finora non hanno avuto un gran successo”, ha detto il Prof. Robert F. Schwabe (Columbia University, New York, USA).

Nell’80 per cento dei casi il cancro al fegato si sviluppa in fegati cirrotici dopo decenni di lesioni croniche, infiammazioni e guarigioni delle ferite. Tuttavia i nessi causali precisi sono rimasti oscuri fin di recente. Ora il Prof. Schwabe e i suoi colleghi hanno definito l’interazione tra i batteri intestinali e i recettori delle cellule del fegato come uno dei fattori principali che contribuiscono a promuovere lo sviluppo della malattia. Diversamente dall’intestino, il fegato non contiene un microbiota di per sé. I batteri e i loro metaboliti raggiungono il fegato tramite la vena porta. Nel sangue dei pazienti affetti da malattia epatica cronica, la quantità di tali componenti intestinali è aumentata. Un ruolo cruciale è giocato dai lipopolisaccaridi (LPS), che sono componenti infiammatorie delle pareti cellulari dei batteri. La loro controparte è il recettore toll-like 4 (TLR4), che appartiene al sistema immunitario innato. Quando questo recettore incontra i LPS, scatena una risposta immunitaria che porta all’infiammazione

14–15 marzo 2015, Barcellona

Foglio informativo #3

cronica. Anche se questo processo non causa necessariamente l'insorgere del cancro al fegato, esso è largamente responsabile nel favorire la malattia attraverso una maggiore proliferazione di cellule epatiche. Il Prof. Schwabe e i suoi colleghi hanno dimostrato il ruolo causale di questa interazione tra recettori e batteri con esperimenti su topi in cui mancava una delle due componenti: i topi il cui gene TLR4 era stato reso inattivo presentavano uno sviluppo di tumore significativamente ridotto; lo stesso dicasi dei topi che avevano TLR4 intatto ma che erano stati cresciuti germ-free o avevano microbioti intestinali ridotti dagli antibiotici^{1,2}. Questi effetti si sono rivelati anche nei tardi stadi della malattia. I risultati sono stati confermati inversamente dal fatto che, d'altra parte, l'infusione di LPS ha aumentato la crescita di cancro al fegato. "I nostri risultati indicano che avere come target il microbiota intestinale al fine di prevenire il cancro al fegato o almeno interrompere l'aumento delle cellule cancerogene è una strada promettente. Il ruolo chiave del microbiota intestinale nell'epatocarcinogenesi è stato ulteriormente confermato dal gruppo del Prof. Eiji Hara; anche lui presenterà i suoi risultati al Vertice mondiale sul Microbiota intestinale per la salute. Il gruppo del Prof. Hara ha dimostrato un ruolo chiave del microbiota intestinale nel favorire il cancro in presenza di obesità³. Di particolare importanza per lo sviluppo di futuri trattamenti è il successo che abbiamo ottenuto con la somministrazione di antibiotici nei topi", ha spiegato il Prof. Schwabe. Stando a quanto dice, gli antibiotici non assorbibili come la rifaximina, che esercitano i loro effetti solo sul microbiota intestinale e sono già in uso nei pazienti con malattia epatica per altre indicazioni, possono essere adatti per la prevenzione del cancro al fegato nei pazienti con malattia epatica avanzata. "Tuttavia, per poter tradurre i nostri risultati nella pratica clinica abbiamo bisogno di altri studi", ha detto il Prof. Schwabe.

"I nostri risultati indicano che avere come target il microbiota intestinale al fine di prevenire il cancro al fegato o almeno interrompere l'aumento delle cellule cancerogene è una strada promettente."

Prof. Robert F. Schwabe

14–15 marzo 2015, Barcellona

Foglio informativo #3

Il cancro coloretale (CCR) è fra i tre tipi di cancro più comuni con 600.000 decessi e più di 1.2 milioni di casi nuovi al mondo ogni anno.

Analisi del microbiota fecale per una precoce individuazione del cancro coloretale

Il cancro coloretale (CCR) è fra i tre tipi di cancro più comuni con 600.000 decessi e più di

1.2 milioni di casi nuovi al mondo ogni anno. Se il CCR viene scoperto in uno stadio precoce, le prospettive del paziente sono abbastanza buone con un tasso di sopravvivenza di 5 anni di oltre l'80 per cento; questo però si riduce a meno del 10 per cento se il cancro è già metastatizzato quando viene diagnosticato. Per questo lo screening e i programmi di prevenzione giocano un ruolo chiave nel combattere questa malattia, come ha sottolineato il Dr. Peer Bork. Una procedura di screening molto diffusa è il test del sangue occulto nelle feci (Fecal Occult Blood Testing, FOBT), che mira a individuare il sangue nelle feci che risulta dal sanguinamento gastrointestinale e che altrimenti non è visibile. Una delle tante fonti potenziali di questo tipo di perdita di sangue è il CCR o i suoi precursori. Tuttavia, il FOBT non è sensibile e specifico abbastanza da identificare il CCR per certo, sicché nel caso di risultati del test positivi è necessaria una colonscopia di conferma. Al fine di trovare una tecnica di screening alternativa che combini l'approccio non invasivo del FOBT con la precisione diagnostica della colonscopia, il Dr. Peer Bork e il suo team hanno iniziato a studiare il potenziale del microbiota fecale per l'individuazione del CCR. La ragione di seguire questo percorso di indagine risiede nelle indicazioni che certi batteri intestinali possono essere crucialmente coinvolti nell'insorgere del CCR. Per esaminare le associazioni tra il microbiota intestinale e il CCR i ricercatori hanno iniziato con l'analizzare i geni contenuti nelle feci di 156 pazienti che si sono sottoposti a colonscopia al fine di stabilire se nei loro intestini erano presenti dei polipi (come potenziali precursori di CCR)⁴. I risultati delle analisi del microbiota fecale hanno dimostrato cambiamenti dei microbi significativi nei campioni dei pazienti cui era stato diagnosticato il CCR rispetto ai pazienti senza cancro. La metodologia applicata si è dimostrata affidabile sia riguardo i tumori con metastasi sia riguardo i tumori a uno stadio precoce; il che la rende uno strumento adatto per la prevenzione del CCR. Confrontando i dati sulle feci dei pazienti con CCR con quelli dei

“Al momento si possono raggiungere maggior precisione e specificità combinando le nostre analisi microbiche delle feci con il FOBT.”

Dr. Peer Bork

14–15 marzo 2015, Barcellona

Foglio informativo #3

pazienti con MICI, i ricercatori hanno potuto confermare che le caratteristiche microbiche trovate nelle feci erano davvero specifiche del CCR e non solo indicative di condizioni infiammatorie dell'intestino in generale. “Al momento si possono raggiungere maggior precisione e specificità combinando le nostre analisi microbiche delle feci con il FOBT”, ha detto il Prof. Bork. “Il futuro utilizzo dell'individuazione del CCR tramite i microbi nelle feci per lo screening di massa dipenderà dallo sviluppo di procedure che siano più economicamente vantaggiose di quelle che abbiamo usato ai fini di ricerca. Abbiamo già fatto i primi passi in questa direzione verificando l'accuratezza delle tecniche di sequenziamento dei geni meno costose e i risultati sono piuttosto promettenti”, ha detto il Prof. Bork.

I risultati raggiunti dall'analisi del microbiota fecale correlato al CCR non solo offrono un approccio promettente a nuove procedure di screening non invasive, ma indicano anche i meccanismi sottostanti la genesi del CCR. “Molte delle specie di batteri prominenti nei campioni delle feci dei pazienti con CCR appartengono anche alla composizione microbica che abbiamo trovato nell'ambiente del tumore. Stiamo ora iniziando a verificare se esse intensificano lo sviluppo della malattia o se magari hanno ruoli causali”, ha detto il Prof. Bork.

Riferimenti

1. Dapito, Dianne H. et al. (2012) Promotion of Hepatocellular Carcinoma by the Intestinal Microbiota and TLR4. *Cancer Cell*. 2012 April 17; 21(4): 504–516. doi:10.1016/j.ccr.2012.02.007
2. Schwabe, Robert F. / Jobin, Christian (2013): The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 November ; 13(11): 800–812; doi:10.1038/nrc3610
3. Yoshimoto, S. et al (2013). Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499, 97–101. doi:10.1038/nature12347
4. Zeller, Georg et al (2014).: Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Molecular Systems Biology* 10: 1-19. doi: 10.15252/msb.20145645

Ufficio stampa:

impresum health & science communication
Frank von Spee
Email: gutmicrobiota@impresum.de
Tel: +49 (0)40 – 31 78 64 10