



#### KEYWORDS

microbiota, microbioma, carcinogenesi, terapia oncologica, sistema immunitario

## Microbiota e cancro

*Nel corso degli ultimi anni, il ruolo del microbiota come elemento determinante nell'influenzare la salute dell'individuo in relazione a numerosi aspetti e patologie, è stato confermato da un numero crescente di ricerche e pubblicazioni scientifiche che hanno aperto un nuovo filone, sia per quanto attiene l'ambito preventivo, ma anche per quel che riguarda lo screening e l'approccio terapeutico.*

Giova ricordare, riprendendo l'introduzione dell'articolo "Il microbiota umano: caratteristiche, funzioni e implicazioni per la salute dell'individuo" (Scienza

e Movimento, n. 24/2021) che il microbiota rappresenta l'insieme dei microrganismi reperibili in un soggetto e che con esso instaurano un rapporto di simbiosi, ossia di convivenza.

Sono distribuiti in vari distretti anatomici, tuttavia il microbiota intestinale è il più ricco per numero, specie e funzioni e probabilmente è anche il più importante. Il microbiota intestinale individua quindi i batteri che colonizzano questa regione anatomica, ed è considerabile come un organo accessorio del corpo umano che, sebbene non trovi connessioni anatomiche, è funzionalmente interdipendente.

Oltre alle specie batteriche, in misura minore è rappresentato anche da lieviti, virus e parassiti che condividono il medesimo ambiente in un equilibrio indispensabile alla salute del soggetto. Le colonie batteriche individuano più di 35.000 specie differenti che appartengono per oltre il 90% ai Firmicutes (Gram positivi) e ai Bacteroides (Gram negativi), in numero percentualmente minore ai Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, ed altri; sono attivi per circa l'80% dei casi come fermentatori (ad esempio i Lactobacillus o i Bifidobacteria) e per un restante 20% come putrefattori (ad esempio



#### Dott. Pierluigi De Pascalis

Laureato Magistrale in Scienze Motorie, laureato Magistrale in Scienze della Nutrizione Umana, biologo nutrizionista, responsabile della formazione e divulgazione scientifica di NonSoloFitness. Professore a contratto presso l'Università degli Studi di Foggia.  
pierluigi@depascalis.net - www.depascalis.net

Escherichia, Bacteroides, ecc.). Ciascuna specie batterica può avere funzione probiotica se migliora la condizione dell'ospite, commensale se non apporta vantaggi né svantaggi, patogena se può comprometterne lo stato di salute.

L'indagine del rapporto tra microbiota e cancro è estremamente recente, basti pensare che il primo convegno internazionale, ospitato dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, risale al novembre 2019, e dello stesso anno è anche il primo studio scientifico in merito; è corretto quindi affermare che si tratta di un filone pionieristico all'interno di un ambito di studi altrettanto recente. Già dagli studi clinici e preclinici ad oggi disponibili emerge come il microbiota possa impattare perfino sulla risposta alle terapie e alle ripercussioni negative (effetti collaterali) che inevitabilmente esse procurano.

Un comune denominatore che riguarda stato di salute, prevenzione, efficacia terapeutica e minore impatto dei side effects è la variabilità delle specie, e di conseguenza gli stili di vita che possono modulare questo aspetto sono la chiave di volta su cui agire. Alimentazione e attività fisica rappresentano i principali modulatori del corredo batterico individuale, che pertanto è conseguenza delle strategie poste in essere dall'individuo, ed essendo esse stesse alla base di un processo preventivo, è anche possibile interpretare il microbiota come un amplificatore degli effetti che ne derivano.

## MICROBIOTA E CARCINOGENESI

Nello sviluppo di un tumore giocano numerosi fattori, certamente una predisposizione genetica, ma fattori ambientali ed efficienza del sistema immunitario possono costituire l'innescio fondamentale. Il microbiota è direttamente implicato nella modulazione dell'efficienza del sistema immunitario, degli stati infiammatori e nella permeabilità intestinale, la cui compromissione favorisce l'assorbimento di sostanze tossiche anche con potenziale cancerogeno. Ad esempio, è dimostrato che una delle tossine rilasciate da uno specifico ceppo di E. coli, la colibactina, provoca alterazioni nel DNA che inducono la comparsa del cancro dell'intestino, la correlazione è a tal punto diretta che si suppone possa in futuro divenire un elemento di screening (Cayetano Pleguezuelos-Manzano, et. al, 2020). Un microbiota in salute agisce nella produzione diretta di acido butirrico e acidi grassi a catena corta (SCAFAs) in genere, che hanno il duplice ruolo di modulare i mediatori dell'infiammazione e di creare uno strato di rivestimento lipidico che preserva la funzionalità delle giunzioni intestinali, evitando la migrazione di prodotti che possono favorire la carcinogenesi. Per quanto attiene il sistema immunitario, il ruolo del microbiota è a tal punto rilevante che opera fin dalle prime fasi della vita di un soggetto con ruolo immunomodulante. Specie batteriche improprie, al contrario, agiscono incrementando la produzione di mediatori proinfiammatori, sia a partire da sottoprodotti dell'alimentazione

dell'ospite sia mediante una azione diretta sul sistema immunitario. In assenza di modulazione da parte delle specie batteriche intestinali, la loro azione prolungata nel tempo è fattore diretto nello sviluppo di forme tumorali. In ragione della sua collocazione anatomica è evidente come la maggior parte degli studi e delle correlazioni riguardino il cancro del colon (Tomasello G. et. al, 2014); in questa sede il butirrato, oltre a quanto visto in senso generale, inibisce nello specifico la proliferazione e la differenziazione delle cellule cancerose, induce l'apoptosi di queste ultime e contrasta la formazione di circoli ematici specifici (inibizione dell'angiogenesi), che rappresenta un elemento determinante per la crescita e la migrazione del tumore. Il butirrato agisce direttamente nell'inibizione dell'istone deacetilasi, analogamente a quanto previsto da alcune terapie specifiche. È in ogni caso errato credere che l'azione sia solo a livello "locale": per fare un esempio nel caso di proliferazione di Bacteroides Fragilis enterotossigenico (da non confondere col ceppo commensale), la sua migrazione può determinare crescita e progressione metastatica nella mammella, ed emerge che perturbazioni del microbiota con presenza di ceppi tossigeni ad azione oncogenica, è a pieno titolo un fattore di rischio al pari (nel caso specifico) di età, cambiamenti genetici, radioterapia e storia familiare (Sheetal Parida, et. al., 2021). I dati di laboratorio hanno fatto emergere che le cellule esposte alla tossina mostravano sempre una progressione tumorale più rapida e svi-

luppavano tumori più aggressivi rispetto alle cellule non esposte (il tutto poteva avvenire perfino nel corso di poche settimane). Anche in questo caso l'indagine dei campioni fecali potrebbe in futuro divenire uno strumento di screening. Ma non è finita: sempre in relazione al tumore della mammella, i dati di laboratorio fanno emergere che una drastica compromissione dell'equilibrio batterico indotto con l'uso di antibiotici ha provocato un'inflamazione del tessuto mammario, determinando una maggiore diffusione delle cellule verso il sangue e il polmone e quindi l'avvio di metastasi più aggressive (Claire Buchta Rosean, et. al, 2019). Anche in questo caso l'analisi del microbiota può essere un precoce strumento predittivo delle forme più aggressive. La permeabilità intestinale compromessa smette di fungere da efficace barriera e apre la strada al danneggiamento del DNA e a manifestazioni tumorali che riguardano in principal modo fegato, polmoni e linfonodi (Jieru Egeria Lin, et. al, 2012). Le specie e le modalità attraverso le quali uno stato disbiotico può essere causa diretta di un evento tumorale paiono essere numerosissime. A livello intestinale l'Enterococcus Faecalis è comunemente presente, e si tratta di un batterio anaerobio facoltativo, può quindi procedere sia alla respirazione che alla fermentazione. Il metabolismo fermentativo causa il rilascio di superossido, un radicale libero che può interferire col DNA favorendo la nascita di tumori del colon. Il superossido prodotto da questo ceppo ha portato all'iperattivazione dei ma-

crofagi, alterata crescita cellulare e variazione nell'espressione genica.

È pertanto possibile affermare che, sebbene il microbiota possa incidere in modo significativo su tutta una serie di espressioni tumorali, quando si parla di cancro del colon-retto ci si può spingere ad affermare che non è solo una malattia genetica ma anche microbica (Shinichi Yachida, et. al, 2019).

Questo aspetto merita qualche ulteriore precisazione nel determinare cause ed effetti e, più in generale, un rapporto di reciproca influenza. Poiché se è vero che genetica, alimentazione e attività fisica sono i principali elementi che giocano nella comparsa del cancro del colon, è altrettanto vero che i medesimi elementi incidono in modo determinante sulla colonizzazione batterica che, a sua volta, amplifica il potenziale in termini preventivi o di comparsa dell'evento tumorale. Uno studio caso-controllo che ha analizzato il DNA di campioni fecali in 47 soggetti in esame e in 94 soggetti del gruppo di controllo, incrociando i dati con l'indice di massa corporea, sesso ed età, ha confermato che la diminuzione della diversità batterica intestinale è direttamente associata allo sviluppo del cancro del colon (J. Ahn, et. al., 2013).

Rilevando nel dettaglio ridotti livelli di Clostridia fermentatori di fibre nei soggetti malati rispetto al controllo e analogamente un aumento di Fusobacterium e Porphyromonas, correlati all'inflamazione della bocca e del tratto gastrointestinale.

Tra le varie forme tumorali, quella al pancreas è probabilmente tra le più temute, quasi sempre la sua diagnosi è purtroppo tardiva e l'aspettativa di vita fortemente compromessa. Anche in questo caso, in pazienti con adenocarcinoma duttale pancreatico, una forma di cancro con aspettativa di vita che non supera i due anni, i batteri intestinali patogeni migrano al pancreas attraverso il dotto pancreatico, e in questa sede sono in grado di compromettere l'azione di contrasto da parte del sistema immunitario. I batteri in questo caso creano un microambiente favorevole alla crescita tumorale, ed è fortemente probabile che fattori come la dieta, farmaci o altre patologie modifichino il microbiota intestinale determinando le ripercussioni descritte a livello pancreatico (Smruti Pushalkar, et. al 2018). Proteobatteri, actinobatteri e fusobatteri sono le specie maggiormente implicate, e la loro azione è esplicita attraverso l'LPS. In questo caso l'intervento con antibiotici specifici può essere utile nella rimodulazione del sistema immunitario e quindi nel trattamento combinato del tumore.

## MICROBIOTA E TERAPIA ONCOLOGICHE

Non meno importante è il legame tra microbiota e terapie oncologiche, sia in relazione agli effetti collaterali che possono derivarne, ma perfino in relazione alla reale efficacia. Ad esempio, nel caso di immunoterapia anti-PD1, basata su farmaci che agiscono sul check-point immunitario potenziando l'attività antitumorale del sistema immunitario medesimo, può determinarsi la modula-



zione indotta dal microbiota sia riducendo l'efficacia della terapia che, in alcuni casi, favorendo la ricaduta dopo la chemioterapia, come nel caso dei tumori colon-rettali.

L'alimentazione, in virtù di quanto avviene per effetto del metabolismo batterico, che è quindi microbiota-mediato, ha altrettante ripercussioni. Nel dettaglio la dieta può indurre i microbi nell'intestino a innescare cambiamenti nella risposta dell'ospite ai farmaci chemioterapici e questo evidentemente ha importanti implicazioni nel determinare la giusta dose efficace controllando al contempo gli effetti collaterali. Questo spiegherebbe anche le differenze in termini di risultati che ci si può aspettare da una terapia. I cambiamenti che la dieta innesca sul corredo batterico possono aumentare la tossicità di un farmaco chemioterapico fino a 100 volte, così come si può determinare perfino un'inversione della risposta del soggetto al farmaco (Wenfan Ke, et al., 2020). Alcuni batteri intestinali potrebbero perfino fungere essi stessi da terapia, semplificando enormemente il concetto, con la stessa modalità con la quale viene trattato un episodio di dissenteria, ossia mediante l'impiego di probiotici. Il *Lactobacillus Johnsonii 456*, che è tra i più comuni batteri benefici, usato anche nell'industria alimentare, si è dimostrato efficace nel trattare danno genetico e infiammazione (Amrita K. et al., 2016), e non mancano studi che lo correlano alla comparsa del linfoma (Mitsuko L Yamamoto, et al., 2014), facendo ben sperare anche in un processo che, dall'analisi del mi-

crobiota, determini la variazione di rischio di contrarre un simile problema. Anche nel caso del linfoma l'interazione tra sistema immunitario e il microbiota intestinale è alla base del linfoma del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT).

Sempre in relazione al sistema immunitario, differenti ceppi batterici operano in modo differente su specifiche classi di linfociti, in particolare i linfociti T CD8+ impegnati in modo prioritario nei confronti delle cellule infettate, ed in grado di esercitare anche azione oncosoppressiva, riducendo quindi il rischio di sviluppare il cancro. Tuttavia una sovrastimolazione mediata da disbiosi opera una sorta di esaurimento e un incremento dello stato infiammatorio con effetti opposti a quelli che normalmente ci si aspetterebbe dall'aumento di una specifica linea difensiva (Amy I. et. al, 2020).

## CONCLUSIONI

A conclusione di una disamina che è giocoforza solo parziale ed estremamente riassuntiva di un quadro generale complesso e per molti aspetti ancora da indagare, emerge come il microbiota eserciti influenze per molti versi inaspettate sulla salute del soggetto.

Appare evidente che ciascuno vorrebbe avere una sorta di lista di azioni e alimenti da introdurre con la propria alimentazione al fine di ottimizzare la popolazione batterica traendo il massimo beneficio. Fornire ricette semplici è in realtà estremamente complesso in questa fase, sebbene sia possibile fare riferimento alle

azioni che in ottica generale possono indurre la massima variabilità batterica possibile, favorendo specie notoriamente protettive per il soggetto.

Una alimentazione quanto più ricca e variata, con grande ricchezza di prodotti vegetali, alimenti fermentati, con una drastica riduzione di cibi raffinati, industrialmente lavorati o arricchiti di additivi, dolcificanti e simili, associato a una attività fisica non estenuante ma regolare, e una cottura che limiti l'impiego delle alte temperature o le braci, è certamente il mix di elementi incontrovertibilmente più efficaci in ottica preventiva basata sulla funzionalità microbica. I prodotti vegetali si rivelano utili sia nel favorire la diversificazione del microbiota che per la risposta derivante in termini di metaboliti prodotti, in accordo per altro con le più comuni linee guida sulla nutrizione. Senza per questo limitare i cibi di origine animale, ma probabilmente ridimensionando la comune tendenza all'abuso. Molti fitochimici hanno un ruolo modulatore di tipo positivo, per questo frutta e verdura stimolano elementi come la diversità. I fenoli inoltre agiscono direttamente come antiossidanti nei confronti dei radicali liberi prodotti e delle loro conseguenze, e questo si somma alla capacità di sostenere la proliferazione di specie positive.

Al contrario, l'impiego di additivi tipicamente presenti nei prodotti della lavorazione industriale incide negativamente e in breve tempo; anche solo per effetto degli emulsionanti si determina una iperespressione di LPS batterico

con conseguente attivazione dei processi infiammatori e alterata apoptosi.

In ultimo, ma non meno importante, è doveroso uno sguardo all'uso improprio di antibiotici che è purtroppo un problema di

dimensioni tali da aver dato luogo a gravi meccanismi di antibiotico-resistenza. Al netto di questa ulteriore conseguenza, diversi studi osservazionali hanno evidenziato una maggiore incidenza di alcune forme tumorali, come

quella del colon prossimale, in soggetti che avevano fatto uso prolungato di classi molto comuni di antibiotici come amoxicillina o l'ampicillina, che agiscono in modo diretto anche sui batteri anaerobi del microbiota.

## ABSTRACT

In recent years, the microbiota's role as a determining element in influencing the health of the individual in relation to numerous aspects and pathologies, has been confirmed by a growing number of researches and scientific publications that have opened a real new trend, in the preventive area, but also for the screening and the therapeutic approach.

## BIBLIOGRAFIA

1. Amrita K. et al., (2016) *Chemopreventive Metabolites Are Correlated with a Change in Intestinal Microbiota Measured in A-T Mice and Decreased Carcinogenesis*. PLOS ONE, 2016
2. Amy I. et. al, (2020) *Gut Microbiota Modulate CD8 T Cell Responses to Influence Colitis-Associated Tumorigenesis*. Cell Reports, 2020; 31 (1): 107471
3. Cayetano Pleguezuelos-Manzano, et. al (2020), *Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks E. coli*. Nature, 2020
4. Claire Buchta Rosean, et. al, (2019) *Pre-existing commensal dysbiosis is a host-intrinsic regulator of tissue inflammation and tumor cell dissemination in hormone receptor-positive breast cancer*. Cancer Research, 2019; can-res.3464.2018
5. De Pascalis Pierluigi (2021), *Il microbiota umano: caratteristiche, funzioni e implicazioni per la salute dell'individuo*, Scienza e Movimento, 2021; 24, 38-47
6. J. Ahn, et. al. (2013), *Human Gut Microbiome and Risk of Colorectal Cancer*. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 2013
7. Jieru Egeria Lin, et al (2012), *GUCY2C Opposes Systemic Genotoxic Tumorigenesis by Regulating AKT-Dependent Intestinal Barrier Integrity*. PLoS ONE, 2012; 7
8. Mitsuko L Yamamoto, et al. (2014) *Lymphoma caused by intestinal microbiota*, Int J Environ Res Public Health. 2014 Sep 1;11(9):9038-49.
9. Sheetal Parida, et al. (Sheetal Parida), *A pro-carcinogenic colon microbe promotes breast tumorigenesis and metastatic progression and concomitantly activates Notch and catenin axes*. Cancer Discovery, 2021
10. Shinichi Yachida, et. al, (2019) *Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer*. Nature Medicine, 2019; 25 (6): 968
11. Smruti Pushalkar, et. al (2018) *he Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression*. Cancer Discovery, 2018
12. Tomasello Giovanni, (2014) et Al., *Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: Changes in response of colocytes*, World J Gastroenterol. 2014 Dec 28; 20(48): 18121-18130.
13. Wenfan Ke, et. al. (2020), *Dietary serine-microbiota interaction enhances chemotherapeutic toxicity without altering drug conversion*. Nature Communications, 2020

