



Nuova strategia integrata del cancro colorettales: la modulazione del microbiota intestinale

Marzo 2023

La ricerca sul ruolo del microbioma intestinale nel cancro del colon-retto (CRC) è un campo di studio emergente. La modulazione del microbiota intestinale, con l'obiettivo di invertire la disbiosi microbica, è una nuova strategia per la prevenzione e il trattamento del CRC.

Lo studio [Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer](#), pubblicato nel 2020 su *Oncogene*, fa il sommario di queste diverse strategie, come il ricorso all'uso di probiotici, di prebiotici, di postbiotici, di antibiotici, fino al trapianto di microbiota fecale (FMT).

Sviluppo delle tecniche di indagine microbiologica

La svolta tecnologica che ha permesso agli scienziati di stabilire il legame funzionale tra il microbiota intestinale e la fisiologia, il metabolismo e l'immunità dell'ospite, sia nel paziente sano che in quello oncologico, è stata la messa a punto delle tecniche di sequenziamento ad alto rendimento del gene 16S dell'rRNA batterico, che ha reso possibile una profilazione microbica completa indipendentemente dalla coltura batterica.

Microbiota intestinale: potenziali batteri pro-oncogeni e batteri protettori

Spesso indicato come "l'organo dimenticato", il microbiota intestinale svolge un ruolo importante nella salute dell'ospite.

Negli ultimi anni, l'accumulo di prove ha suggerito la relazione causale tra disbiosi microbica intestinale e patogenesi del CRC.

Alcune specie batteriche intestinali, tra cui il *Fusobacterium nucleatum*, il *Peptostreptococcus anaerobius* ed il *Bacteroides fragilis* enterotossigeno, sono state identificate per contribuire alla carcinogenesi colorettales, inducendo la proliferazione tumorale, promuovendo l'infiammazione, causando danni al DNA e proteggendo il tumore dall'attacco immunitario.

Altri batteri, per lo più probiotici, come specie della famiglia delle *Lachnospiraceae*, il *Bifidobacterium animalis* e lo *Streptococcus thermophilus*, che risultano carenti o assenti nei pazienti con CRC, sembrano esercitare un effetto protettivo contro tale tumore.

Marker batterici di oncogenesi e di fallimento terapeutico

Recenti ricerche anche riportato la sostanziale influenza dei microbi commensali nella prognosi dei pazienti oncologici. L'abbondanza di *Fusobacterium nucleatum*, il famigerato batterio intestinale pro-CRC, è stato associato a una sopravvivenza più breve e alla promozione della chemioresistenza nei pazienti, portando al fallimento del trattamento o alla recidiva della malattia.

Immunomodulazione mucosale intestinale in prevenzione

Specifici ceppi probiotici esercitano un effetto immunomodulatore nell'intestino possono sopprimere l'infiammazione del colon e migliorare l'immunosorveglianza. Attraverso l'interazione con recettori TLR, ceppi probiotici di *Bifidobacterium infantis* e *Bifidobacterium breve* sono in grado di attivare le cellule dendritiche intestinali (DC), che portano all'aumento dell'espressione delle cellule T regolatorie Foxp3+ (Treg), delle cellule T regolatorie di tipo 1 (Tr1) e al rilascio IL-10 antinfiammatoria.

Azione coadiuvante terapeutica dei probiotici

Anche l'efficacia della stessa immunoterapia e chemioterapia sembra essere fortemente influenzata dalla composizione del microbiota intestinale.

La somministrazione orale di probiotici, come le specie *Bifidobacterium* spp, *Akkermansia muciniphila* o *Clostridium* butirrato-produttori ha migliorato sostanzialmente l'immunoterapia basata su PD1 e ha abolito la crescita tumorale.

Sebbene questi studi non stiano impiegando modelli di CRC, capire come il microbiota intestinale modula la risposta immunitaria può essere fondamentale per facilitare risultati terapeutici positivi nei pazienti CRC che ricevono immunoterapia, o anche per superare la resistenza dei non-responder.

Riduzione degli effetti collaterali delle terapie oncologiche

Vari studi hanno anche dimostrato che diversi ceppi di probiotici, o il loro surnatante, possono migliorare la mucosite indotta da chemioterapia, come osservato da una ridotta incidenza di diarrea e perdita di peso, principalmente attraverso la soppressione dell'infiammazione, il ripristino dell'integrità della barriera intestinale e l'inibizione intrinseca dell'apoptosi.

Obiettivi futuri

L'accumulo di studi umani e animali sta suggerendo che la manipolazione del microbiota intestinale possa essere una potenziale strategia terapeutica per la prevenzione e il trattamento del CRC e di ogni tipo di cancro.

Lo sviluppo di una terapia probiotica personalizzata rispetto al microbiota del paziente e rispetto al tipo di probiotico da utilizzare, sarà la chiave per il successo del trattamento clinico probiotico sia in prevenzione che in terapia.