

A large, stylized illustration of various microorganisms, including bacteria, viruses, and fungi, in shades of green and yellow, set against a dark blue background. The illustration is composed of several overlapping, rounded rectangular shapes.

MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI

Microbiota e Carcinogenesi

Dott.ssa
Lucia Auriemma

5-6-7 luglio 2019

Hotel Flora Frascati

SIMP
eSV

Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

Stimati 373.000 nuovi casi

- 194.000 negli uomini
- 178.000 nelle donne
- 2.000 casi in più tra gli uomini rispetto al 2017
- 1.000 casi in più tra le donne rispetto al 2017

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2018

I DATI REGIONALI



- **Ogni giorno 1.000 nuove diagnosi**
178.232 decessi (ISTAT 2015)
- 99.050 negli uomini • 79.182 nelle donne
- Il 34% negli uomini ed il 25% nelle donne delle cause di morte
- Ogni giorno 485 decessi per tumore



Carcinogenesi

Processo che trasforma cellule normali in cellule cancerose che si sottraggono ai fisiologici meccanismi di controllo con rottura dell'equilibrio tra proliferazione e apoptosi

Le cellule assumono capacità replicativa illimitata e indipendente



Studi di sequenziamento metagenomico hanno evidenziato un'associazione tra alterata composizione del microbiota e neoplasie maligne.



Studi su topi privati del microbiota intestinale, dopo trattamento antibiotico, hanno evidenziato lo sviluppo di un minor numero di tumori sia spontanei che indotti da sostanze cancerogene.

(Nat. Rev. Cancer 2013 Nov.; 13 (11):800-812)



Non vi è al momento alcuna evidenza diretta che le alterazioni del microbiota umano siano responsabili dell'avvio del processo neoplastico.

Tuttavia viene riconosciuto che l'alterazione del microbiota, insieme a fattori ambientali e ad un ospite epigeneticamente / geneticamente vulnerabile, hanno un ruolo nel processo della carcinogenesi.

Gut 2019 May



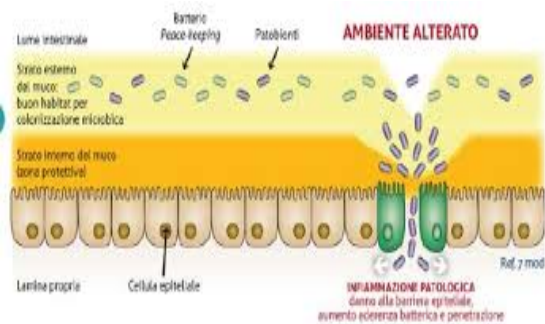
Meccanismi di Carcinogenesi

Alterata permeabilità della barriera intestinale:

Rottura giunzioni strette

Alterazioni film di muco

Traslocazione dei batteri attraverso epitelio della mucosa



I macrofagi riconoscono i batteri attraverso il legame TL- MAMP



Attivazione di segnali infiammatori:
aumento citochine proinfiammatorie
TNF-alfa IL-6 IL-10 TGF BETA
Attivazione di NF-KB e della trascrizione di STAT3
Inibizione apoptosi e iperproliferazione cellulare
Attivazione immunità innata ed adattiva.



Produzione di ROS e RNS

Genotossicità batterica: tossine (colibactina) e idrogeno solforato

Danno DNA

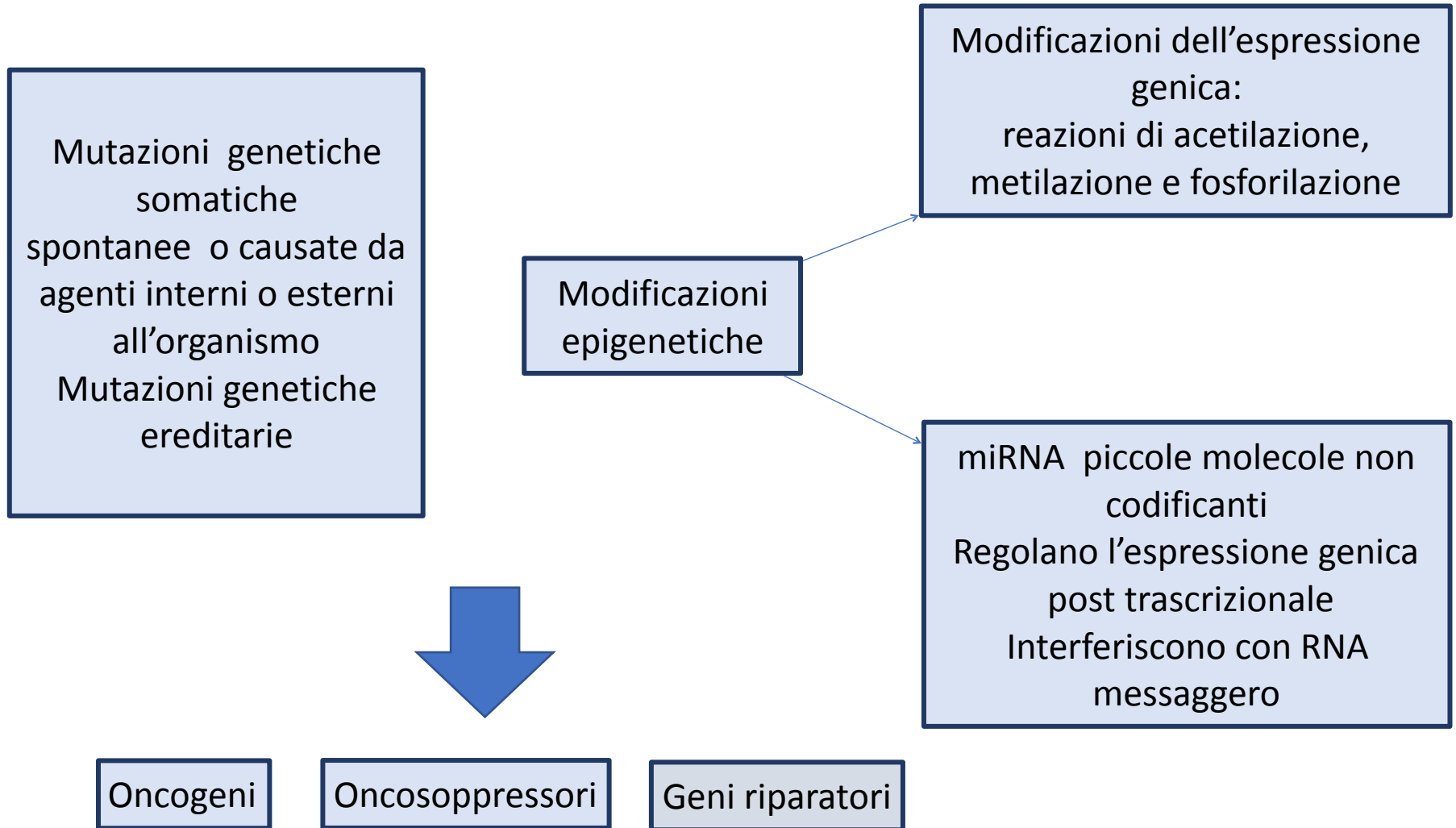
Mutazioni genetiche

Infiammazione cronica

Cancro

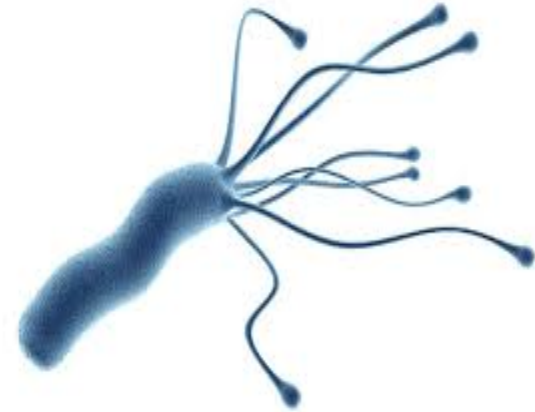


Carcinogenesi



Carcinoma gastrico

Helicobacter Pylori
Cancerogeno di classe I (OMS)
Batterio Gram negativo
Forma a bastoncino ricurvo
Flagelli multipli da 2 a 6 ad uno dei poli
Trasmissione oro-fecale e oro-orale



Motilità



Proteine di membrana di adesione

Ureasi



Urea: ammoniaca e anidride carbonica



Aumento PH gastrico

Positività a CagA e Vac A

Fattori di virulenza





Epoca di infezione

Fattori di rischio concausali

Eccessivo consumo di sale

VacA altera enzimi che regolano passaggio di Na^+

Eccessivo consumo carni trasformate

Eccessiva produzione di nitrosammine



Infezione HP



Infiammazione cronica



Gastrite cronica



Metaplasia intestinale



Displasia



Adenocarcinoma

Settimane

Mesi

Anni

Decadi



Pazienti con metaplasia intestinale e carcinoma gastrico di tipo intestinale è stata evidenziate mutazione del gene p53



Cancro Colon Retto

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (29%)	Mammella (14%)
2°	Colon-retto (15%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (14%)
3°	Polmone (14%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Fegato (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (7%)

TABELLA 1. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute non melanomi) per sesso. Stime per l'Italia 2018

*Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti



Cancro del Colon Retto



Eta > 50 anni

IBD

Rettocolite ulcerosa

Morbo di Crhon

Stili di vita

Fattori di rischio

Malattie ereditarie (5-6%)

Malattia di Lynch

Poliposi adenomatosa familiare

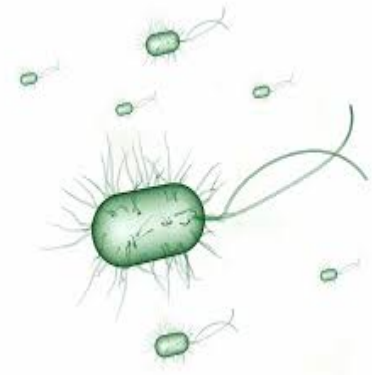
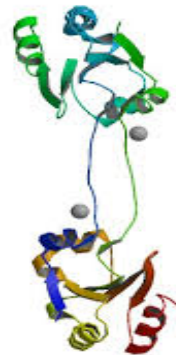
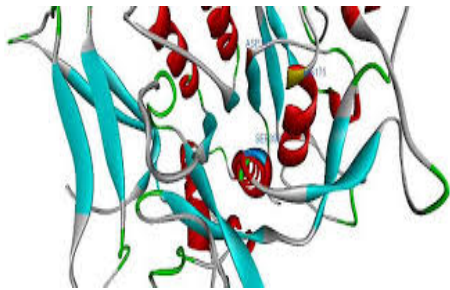


Cancro Colon Retto

Metodi di sequenziamento del rRNA16 hanno evidenziato un differente microbiota nei pazienti con CCR rispetto a soggetti sani.



Fusobacterium Nucleatum
Bacteroides Fragilis
E. Coli pks +



Fusobacterium nucleatum

Batterio gram-negativo

Risiede principalmente nella cavità orale umana

Svolge un ruolo significativo nello sviluppo della malattia parodontale e gengivite

La sua presenza nel CCR è associata a prognosi sfavorevole

FadA

Proteina di adesione che danneggia le giunzioni cellulari
Attivazione di processi infiammatori e crescita cellulare

Fap2

Inibisce l'attività citotossica dei NK e linfociti
T per legame a specifici recettori
Induzione apoptosi dei linfociti T



J Cancer 2018; 9 (9): 1652-1659.



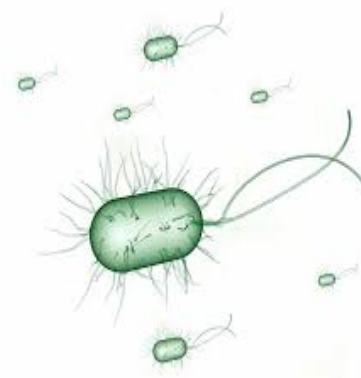
Bacteroides Fragilis

Batterio anaerobico gram negativo
Produttore di BFT tossina in grado di ridurre
apoptosi e promuovere proliferazione cellulare



Escherichia Coli

I ceppi correlati a CCR sono quelli produttori di Colibactina:
genotossina che causa rottura del doppio filamento DNA

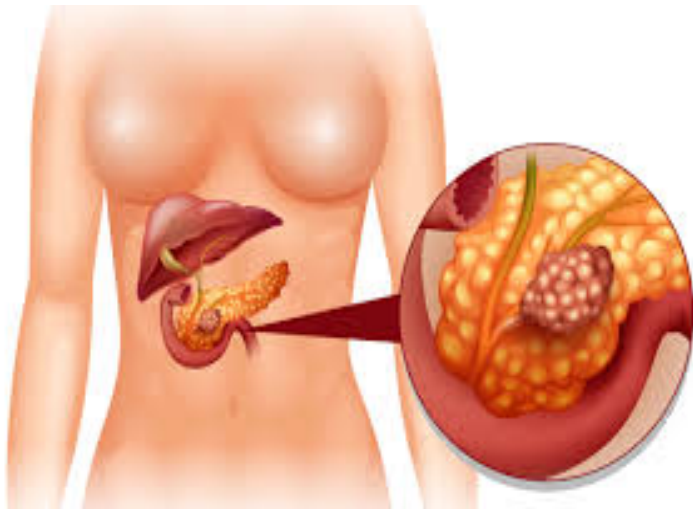


Int J Mol Sci. 2017 Jan; 18 (1):197



Cancro Pancreas

Rappresenta la quarta causa di morte nel sesso femminile(7%)
Sesta nel sesso maschile (5%)



Neoplasia a prognosi infausta
Sopravvivenza a 5 anni 8,1% ; a 10anni del 3%

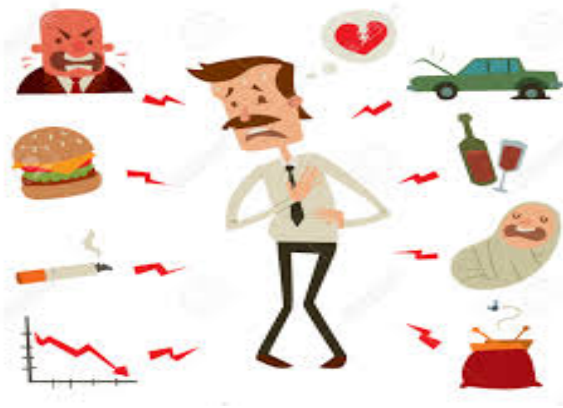
Linee guida AIOM 2018



Dieta ricca in grassi saturi
Povera in frutta e verdura

Obesità
Alcool

Fattori dietetici



Fattori di rischio

Stili di vita

Il fumo aumenta il rischio di 2-3 volte

Riduzione attività fisica

Patologie d'organo

Pancreatite cronica

Malattie genetiche

Sindrome di Peutz-Jeghers
Sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma
Sindrome di Lynch



Un lavoro di revisione della letteratura del 2017 ha evidenziato una relazione tra carcinoma pancreatico, microbiota orale e malattia parodontale.

Presenza di patogeni orali *Porphyromonas gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans*

World J Gastroenterol. 2017 Mars; 23(10): 1899-1908

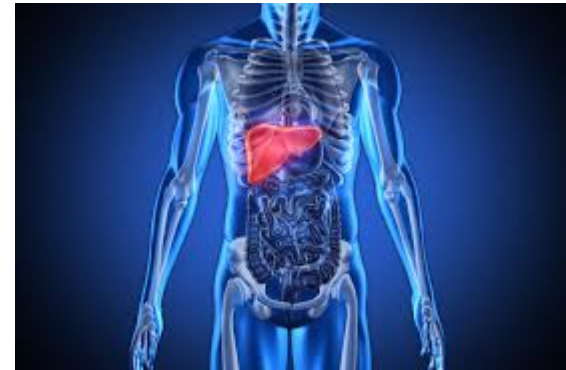
Gli studi sull'associazione tra H.P. e carcinoma pancreatico sono controversi poichè i meccanismi carcinogenetici non sono ancora chiari

World J Gastrointestinal Pathophysiol. 2014



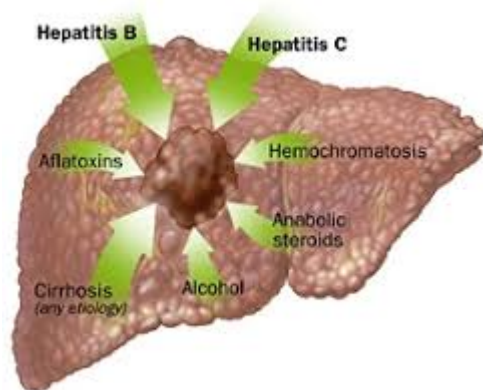
Epatocarcinoma

Dati AIOM-AIRTUM 2018
12.800 nuovi casi
Incidenza 3%
Rapporto uomini donne di 2:1



Virus epatite B e C

Fattori di rischio



Steatosi epatica alcolica e non alcolica

Obesità

Diabete mellito

Malattie ereditarie:

- Emocromatosi
- Deficit di alfa1 antitripsina



Attraverso il sangue portale il fegato riceve nutrienti, ma anche metaboliti rilasciati dal microbiota intestinale in relazione alla permeabilità della parete

Organo ricco di macrofagi, linfociti, NK, cellule dendritiche.
Risponde a stimoli generati da MAMP

Produzione di LPS da batteri gram negativi attiva TLR4



Produzione IL6 IL1 TNF alfa1 ROS



Inibizione apoptosi e aumento proliferazione cellulare



Epatocarcinoma

Neoplasia July 2018 pp 721-723



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

