

Tumore colon-retto, il ruolo del microbioma e dei funghi

Commento del Dr Maurizio Bagnato: Dall'analisi dei tre articoli di seguito (relazione tra microbiota intestinale e tumore colo-rettale in recente studio di metagenomica pubblicato su Nature Medicine, metabolismo della colina che porta alla formazione della trimetilammina cancerogena, e dei funghi come il *Pleurotus ostreatus* associati al trattamento e/o bassa incidenza di K coloretale) si possono trovare interessanti relazioni. Intanto dal primo articolo emerge chiaramente una correlazione tra la presenza di alcune specie batteriche come il "*Fusobacterium nucleatum*" e la presenza del cancro coloretale, indipendentemente dalla razza, dieta, xenobiotici, stili di vita etc dei soggetti con cancro coloretale, ovvero, al di là dell'eziologia multifattoriale (dove comunque l'alimentazione gioca un ruolo fondamentale in senso pro o anticancerogeno), nel momento in cui vi è il cancro esiste un microbioma che accompagna il processo canceroso. Ci sono sempre gli stessi batteri a produrre i metaboliti tossici pro-cancerogeni (come le nitrosammine etc) e come nel caso della Colina (costituente delle membrane cellulari e del neurotrasmettitore Acetilcolina, accostato alle vitamine del gruppo B detta anche vit. J) presente in particolare nella Soia (lecitina) e nel tuorlo d'uovo. Nello studio riportato, non si è riusciti a identificare il batterio responsabile della produzione del metabolita tossico Trimetilammina derivato dalla colina, ma, andando a correlazioni risulterebbe quantomeno "indagato" il tuorlo d'uovo e soprattutto la Soia. In quest'ultimo caso sarebbe interessante fare correlazioni epidemiologiche più stringenti sulla Soia in particolare di natura epigenetica su razze e popolazioni che hanno assunto storicamente una dieta ricca o povera di Soia, ma due aspetti vorrei ricordare: il fosfolipide di cui la colina fa parte è prevalente sulla membrana cellulare di cellule animali ricche di colesterolo, e sappiamo quanto sia sotto accusa una dieta ricca di carne e in alcuni casi comprovata la relazione fra ammine e cancro al colon, e l'Acetilcolina che rappresenta il neurotrasmettitore del Sistema Parasimpatico (n. Vago) quello che è utilizzato nella fase di recupero dallo stress (per questo detta vagotonica); nella quale una cronica attivazione collegata anche all'attivazione dei mediatori dell'infiammazione, che rappresenta una sorta di recupero da insulti stressogeni, qualora protratta nel tempo, è la base del deficit immunitario e del cancro stesso. Al di là del dilemma storico (se sia nato per primo l'uovo o la gallina) cioè è la presenza di quel microbioma che causa il cancro o il cancro che seleziona i batteri più adatti alla sua crescita, il ruolo determinante dell'alimentazione non può essere nascosto, proprio per quanto riguarda il ruolo di alcuni alimenti, come i funghi, che si comportano da Prebiotici, ovvero creano le condizioni ambientali adatte allo sviluppo di quei specifici ceppi batterici che si nutrono (metabolizzano) di quel Prebiotico. I funghi sono ricchi in fibre indigeribili soprattutto chitina, lignani etc, che riescono ad arrivare fino al colon ed al retto trasportando conglobata una quantità d'acqua fondamentale per la progressione delle feci e che viene solo parzialmente riassorbita dal colon che evita tra l'altro la stitichezza che sappiamo essere una delle concause del cancro. Ma l'azione del Prebiotico da funghi non finisce qui, esso richiama e seleziona una flora batterica che ci riporta alle nostre origini epigenetiche di quando, in carenza d'altro, ci nutrivamo di radici tuberi e funghi e insetti (anch'essi ricchissimi di chitina) che sono oramai patrimonio solo delle popolazioni africane notoriamente più forti e resistenti a livello immunitario, e questa flora batterica riesce ad estrarre da queste sostanze anche il proprio metabolita tra cui gli SCFA (acidi grassi a corta catena) per il quale è stato dimostrato l'effetto anticancro promuovendo la proliferazione dei batteri stessi incrementando l'effetto "barriera" e per quanto riguarda uno degli SCFA, il butirrico o acido butirrico, protegge contro l'inizio della differenziazione del K del colon inibendo la proliferazione cellulare, inducendo l'apoptosi e inibendo l'angiogenesi (tre capisaldi nell'eziopatogenesi del cancro) TRAMITE INIBIZIONE DELLA DEACETILASI DELL'ISTONE (HDAC) che è uno degli approcci terapeutici usati nella terapia antineoplastica. C'è quindi un doppio ruolo del Prebiotico fungino (CHITINA) tramite il microbiota con SCFA: PREVENZIONE E RIMOZIONE NELLA CARCINOGENESI. Vi sono nei funghi anche altre fibre come i Sulforafani (N-acetilcisteina) in comune con crucifere e aglio, in cui il microbiota selezionato contrasta il processo carcinogenetico sempre con lo stesso sistema (stimolando l'attività HDAC) oppure prevenendo la

tumorigenesi da danno del DNA prodotta dalla fermentazione microbica attraverso le poliammine eterocicliche prodotte dalla carne. Alcuni studiosi ritengono che il contrasto alla degenerazione cancerosa passi evitando i processi fermentativi oltremisura (effetto Warburg). Il processo è molto complesso (vedi Marchesi JR et alii "Gut" 2016) e ancora non del tutto chiaro ma, da un'extrapolazione di studi su animali con cancro colo rettale indotto e su linee cellulari umane di K colon, un'alimentazione che preveda anche pochi grammi (25-30) al giorno di *Pleurotus ostreatus* (5% del totale giornaliero) è ragionevolmente ipotizzabile possa stimolare quell'effetto apoptotico di rimozione e di barriera, antinfiammatorio e immunostimolante di prevenzione contro il cancro coloretale. Tutto questo verrebbe amplificato all'ennesima potenza attraverso il fungo officinale PLEUROTUS OSTREATUS OFFICINALIS nel quale sono concentrate le sostanze come la Vitamina D e l'Ergotioneina ed i minerali Selenio e Germanio che hanno già un'azione dimostrata contro il cancro per gli effetti antidegenerativi antiossidanti e antinfiammatori oltre che antitumorali.

Dott Maurizio Bagnato © 2019

MICROBIOTA

Individuata una relazione tra il **tumore al colon-retto** e la composizione del **microbiota intestinale**. A rilevarla è stata un gruppo di ricerca internazionale guidato dagli scienziati italiani del Dipartimento Cibio dell'Università di Trento. Nel corso dell'indagine, pubblicata sulla rivista *Nature Medicine*, gli autori hanno condotto un'**analisi metagenomica** sui campioni fecali raccolti da cinque studi precedenti e da due nuove ricerche, che in seguito sono stati confrontati con altre due coorti aggiuntive. Complessivamente, hanno esaminato **969 materiali genetici** provenienti da sette paesi e tre continenti diversi. "Si tratta del sequenziamento massivo e parallelo del materiale genetico presente in tali campioni che tramite avanzati metodi bioinformatici sviluppati dal nostro laboratorio, ci permette di identificare organismi e geni microbici presenti nel microbioma intestinale - spiega Nicola Segata, che ha coordinato la ricerca -. All'analisi metagenomica che genera una gran mole di dati sono, infatti, seguite analisi statistiche e di apprendimento automatico che hanno considerato campioni provenienti da un totale di nove diverse popolazioni mondiali".

La ricerca ha permesso d'identificare una correlazione tra la composizione del microbiota intestinale e il cancro al colon-retto. La popolazione batterica intestinale delle persone colpite dalla malattia presentava, infatti, delle **caratteristiche specifiche** riscontrabili in tutte le popolazione esaminate, nonostante le differenze in termini di ambiente, dieta e stile di vita. "Nei campioni fecali di persone affette da cancro al colon abbiamo osservato la presenza di un insieme di batteri 'marcatori' del carcinoma, in primis il '*Fusobacterium nucleatum*' che era già stato associato alla malattia, ma anche una decina di altri batteri che rafforzano tale associazione - prosegue il dottor Segata -. L'aspetto interessante è che l'insieme di batteri fortemente associati al carcinoma del colon-retto è lo stesso in **popolazioni completamente distinte** che hanno solitamente un microbioma intestinale abbastanza diverso. L'inclusione nell'analisi di campioni raccolti in studi passati ha ulteriormente rafforzato e validato tali risultati".

Gli scienziati hanno anche osservato che una specie batterica scoperta di recente, alla quale non è ancora stato attribuito un nome, porta nel microbiota intestinale un gene che degrada un composto organico, chiamato **colina**, in un metabolita potenzialmente pericoloso, noto come trimetilammina. "Abbiamo osservato che nei soggetti affetti da carcinoma, il microbioma possiede un numero statisticamente più elevato di copie di un gene che codifica per un enzima chiamato cutC - precisa l'esperto -. Questo enzima è coinvolto nel metabolismo della colina, un composto organico proveniente dalla dieta, e nella conseguente produzione di una molecola (la **trimetilammina**) che è stata associata in altri studi a un rischio più elevato di contrarre il cancro al colon-retto".

FUNGHI

In una meta-analisi di 3 studi clinici effettuati in Giappone comprendenti 1.094 pazienti è stato dimostrato un grande beneficio da una supplementazione alimentare di PSK 3 gr al dì (Polipeptido saccaride Krestin estratto da *Coriolus versicolor*) incrementando insieme sia la sopravvivenza generale che la sopravvivenza liberi da malattia in casi di colostomizzati per K colon (Sakamoto J. Et alii, 2006: "Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with PSK for patients with curatively resected colorectal cancer ...") (Chen X. Et alii, 2006 " Monitoring of immune responses to a herbal immunomodulatory in patients with advanced colorectal cancer.."). Chihara et al. ha anche riportato eccellenti risultati in un follow-up a 4 anni con Lentinano (polisaccaride estratto da *Lentinus edodes* – Shiitake) in pazienti in fase III con cancro colo rettale (Chihara G. et alii, 1987: " Antitumor and metastasis-inhibitory activities of lentinan as an immunomodulator ...").

In uno studio su pazienti con cancro colo rettale avanzato, un polisaccaride estratto da *Ganoderma lucidum* (5,4 g/die) produce un innalzamento dei parametri immunologici con incremento della reattività mitogena alla fitoemoagglutinina, nel conteggio di linfociti CD3,CD4, CD8 e CD56 nella concentrazione plasmatica di IL-2 , IL-6 e INT gamma e attività cellulare dei NK , e decremento della concentrazione plasmatica di IL-1 e TNF alfa (Huang M. et alii, 2006 : "Immune responses to water-soluble polysaccharides from *Ganoderma lucidum* in patients with advanced colorectal cancer").

E' stato anche evidenziato che un consumo nella dieta di funghi , può portare ad una riduzione di incidenza di cancro coloretale per via dell'alto contenuto di fibre indigeribili , come ad esempio la chitina, lignani etc che producono acidi grassi a corta catena (SCFA) correlati ad una bassa incidenza di K colo rettale mediato da microbiota con attività immunomodulante, in particolare con il *Pleurotus ostreatus* dato al 5% dell'alimentazione totale giornaliera, mostra un effetto protettivo sullo sviluppo del cancro colo rettale nei ratti dimetilidrazina indotto (Bobek P. et alii, 1998:" Effete of *Pleurotus ostreatus* on pathological changes in dimethylhydrazine-induced rat colon cancer")(Lavi I. et al., 2006 : " An aqueous polysaccharide extract from edible mushroom *Pleurotus ostreatus* induced anti-proliferative and pro-apoptotic effects on HT-29 colon cancer cells."). Estratti da *Ganoderma lucidum* e *Lentinus edodes* dimostrano effetti protettivi contro lo sviluppo del cancro del colon (Lu H. et alii, 2003 : " A water-soluble extract from cultured medium of *Ganoderma lucidum* mycelia suppresses azoxymethane-induction of colon cancers in male F344 rats ") (Ng ML. Et alii 2002:" Inhibition of human colon carcinoma development by lentinan from shiitake mushroom *Lentinus edodes* ").

COLINA

La **colina** (che deriva dal greco χολή, *kolè*, "bile") è una sostanza organica classificata come nutriente essenziale. Viene denominata anche **vitamina J** e talvolta è accostata alle vitamine del [Gruppo B](#).

È un costituente dei [fosfolipidi](#) che compongono la [membrana cellulare](#) e del [neurotrasmettitore acetilcolina](#).

L'assunzione adeguata di questo [micronutriente](#) è stata calcolata dal *Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine of the National Academy of Sciences* Statunitense, in 550 milligrammi *per die*.

Storia

Fu scoperta da [Andreas Strecker](#) nel [1864](#) e fu sintetizzata per la prima volta nel [1866](#).

