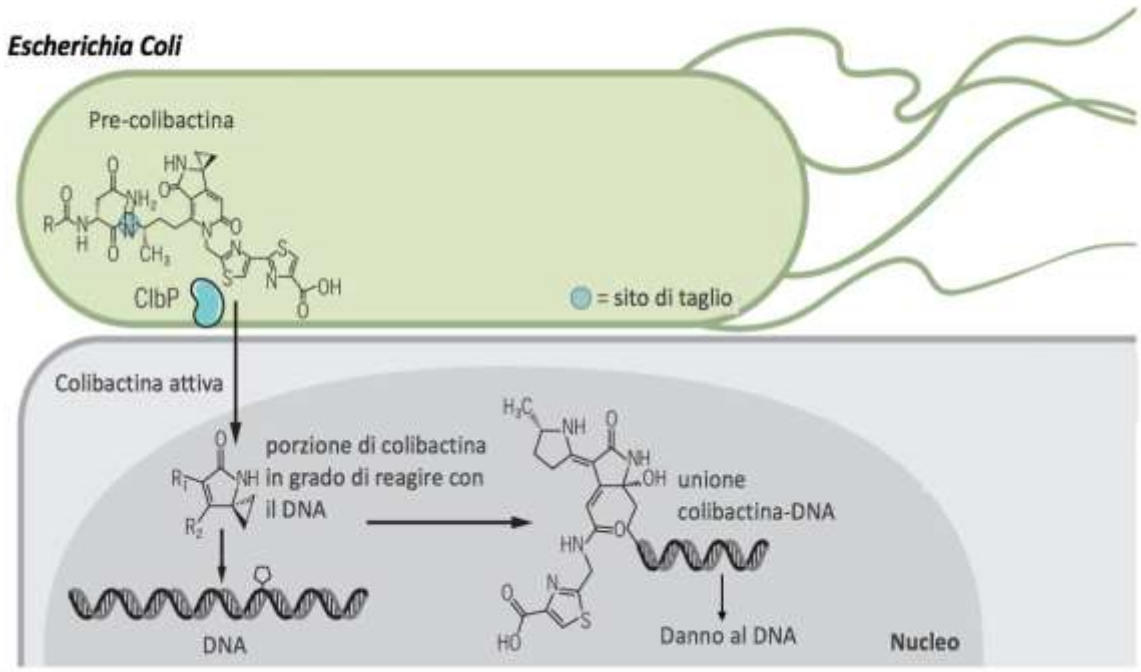
3. Novembre

Il microbiota può contribuire all'origine del cancro del colon-retto

Il cancro: la malattia che non bussa prima di entrare.
Susan Sontag

A livello globale, il **cancro del colon-retto (CRC)** è la terza neoplasia più comunemente diagnosticata e la seconda causa di morte per cancro. *(Vedi allegato)*
Il *microbiota intestinale* può potenzialmente contribuire allo sviluppo e alla sua progressione del producendo piccole molecole rubricate come ***genotossine.***

Ad esempio, alcuni ceppi commensali di ***Escherichia coli*** producono una ***genotossina colibactina*** derivata dal microbiota, che genera la formazione di rotture del doppio filamento del DNA (DSB) nelle cellule epiteliali intestinali ed aumenta in maniera impressionante il ***CRC*** *in alcuni modelli murini.*
Anche nei *CRC umani* sono presenti ***firme mutazionali*** associate alla ***colibactina,*** il che implica un ruolo diretto per il danno al DNA indotto dal microbiota nel ***CRC***.



Tuttavia, il reale impatto delle *genotossine* derivate dal microbiota oltre alla ***colibactina*** rimangono in gran parte inesplorati.

Il dato che gli individui con *malattia infiammatoria intestinale* hanno un rischio maggiore di sviluppare il cancro del colon-retto rispetto alla popolazione generale rappresenta un sfida per molti gruppi di ricerca del settore.

I

I team della professoressa ***Hui Cao*** *del* Department of Immunobiology della Yale ha pubblicato su Science (28 ottobre)

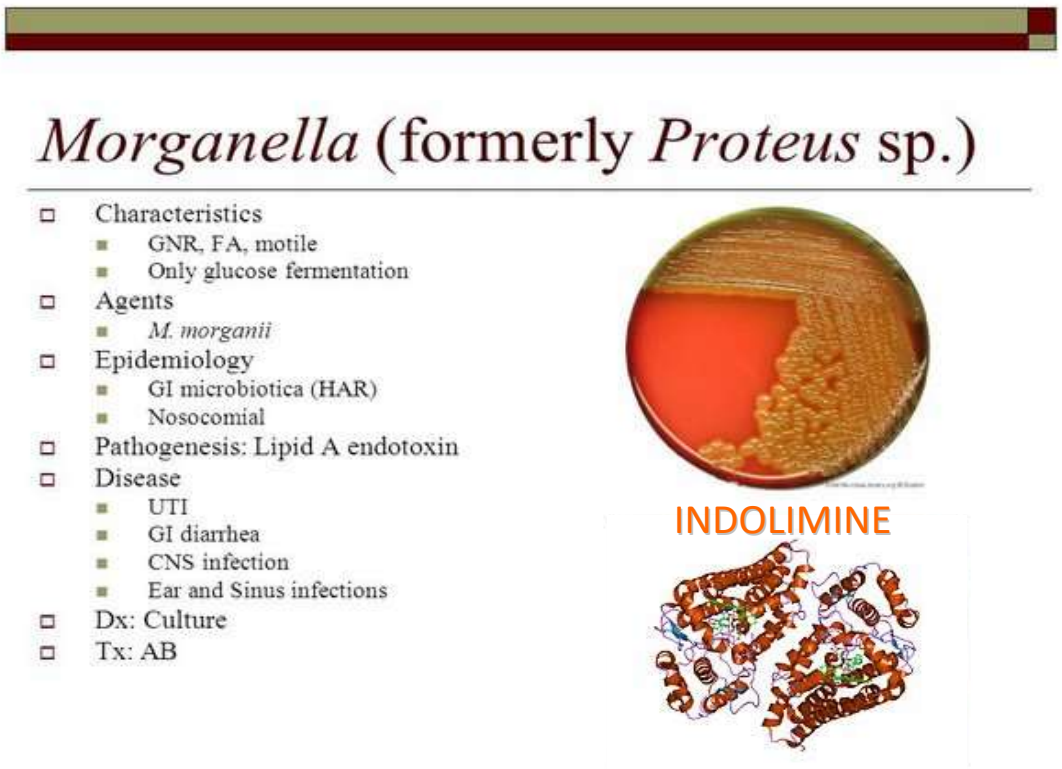
una serie di test per verificare se i batteri intestinali di pazienti con malattia infiammatoria intestinale presentano molecole ad effetto genotossico aumentando così il rischio di sviluppare il cancro del colon-retto. Nel loro articolo pubblicato sulla rivista *Science* , il gruppo descrive il processo di screening che hanno sviluppato. **Jens Puschhof** e **Cynthia Sears**, rispettivamente con il *German Cancer Research Center* e la *Johns Hopkins University School of Medicine*, hanno pubblicato un articolo su Perspectives nello stesso numero della rivista che delinea il lavoro svolto dal team in questo sforzo.

Cao Y et al. Commensal microbiota from patients with inflammatory bowel disease produce genotoxic metabolites. Science. 2022 Oct 28;378(6618):eabm3233

Le ricerche precedenti avevano chiaramente dimostrato che alcuni batteri dell'intestino umano possono produrre sostanze chimiche che contribuiscono alla probabilità che il loro ospite sviluppi tumori del colon-retto

La scoperta che l'Escherichia coli, ad esempio, che produceva ***colibactina*** venne correlata a una maggiore possibilità di sviluppare il cancro attraverso un danneggiamento irreversibile del DNA

Il lavoro del team di ***Hui Cao*** ha comportato dapprima la raccolta di campioni di feci da persone con *sindrome dell'intestino irritabile*, ciascuno dei campioni è stato quindi sottoposto a screening utilizzando un processo originale sviluppato per determinare se le sostanze prodotte da un determinato tipo di batteri causano danni al DNA nelle cellule che infettano. In questo modo hanno scoperto un'intera famiglia di metaboliti rubricate come **INDOLIMINE** prodotte da **Morganella Morgani**



Ricerche precedenti avevano già ipotizzato un'associazione tra Morganella Morgani e un aumentato rischio di cancro del colon-retto, ma non erano state identificate genotossine specifiche. Per dimostrare un collegamento più diretto: hanno iniettato M. morganii nelle viscere di topi sani e hanno scoperto che così facendo aumentava il tasso di trasformazione crescita tumorale.Il lavoro metteva in evidenza l'impatto che i metaboliti nel microbioma possono avere sul rischio di cancro.

Esiste pertanto una serie diversificata di *piccole molecole genotossiche* prodotte dal microbioma umano capaci di svolgere un ruolo ruolo importante nella tumorigenesi intestinale.

L'identificazione e la caratterizzazione di queste *genotossine* e in particolare dei loro rispettivi percorsi biosintetici possono rivelare ruoli causali dei microbi intestinali nel plasmare la biologia dell'ospite e la suscettibilità alle malattie.

Il ***team Cao*** ha progettato **una pipeline di screening** dei danni al DNA su larga scala basata sull'elettroforesi ed valutando la genotossicità potenziale di una raccolta di oltre **100** commensali intestinali isolati da pazienti con *malattia infiammatoria intestinale (IBD).*

Questo ha consentito di identificare batteri del *microbiota umano* i cui metaboliti causano genotossicità in test di danno indotto al DNA sia privi di cellule che basati su cellule.

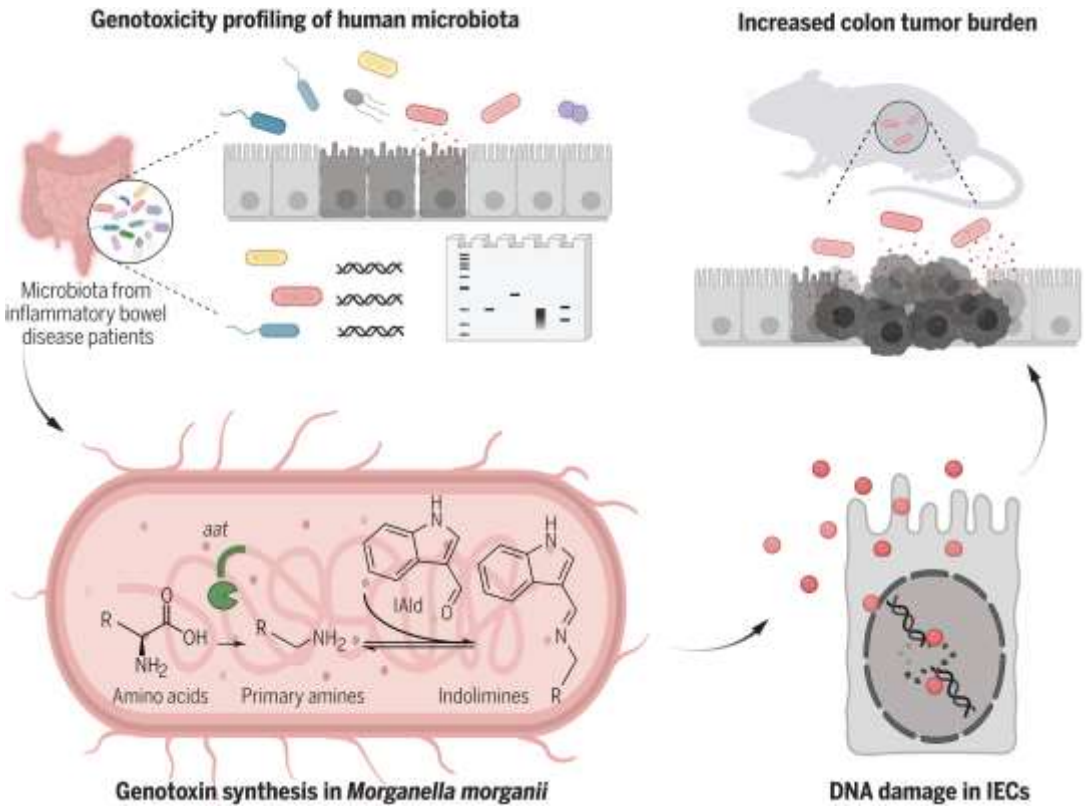
*Ad esempio, metaboliti a piccole molecole di batteri gram-positivi (inclusi ceppi di Clostridium perfringens e Clostridium ramosum) e batteri gram-negativi (inclusi multipli Morganella morganiiceppi) hnno danneggiato direttamente il DNA in saggi privi di cellule e ha indotto l'espressione del marcatore **DSB γ-H2AX** e l'arresto del ciclo cellulare nelle cellule epiteliali.*

Inoltre, è stata identificata una ***decarbossilasi batterica*** precedentemente non caratterizzata (annotata come una spartato a mino transferasi codificata dal *gene aat*) essenziale per la sintesi dell' ***indolimina*** ed è stato costruito un mutante isogenico ***aat M. morganiiche*** privo di capacità genotossica nei test di danneggiamento sia privi di cellule che basati su cellule.

Rispetto al mutante non produttore di ***indolimine,*** *M. morganii* di tipo selvatico ha causato una maggiore permeabilità intestinale e ha indotto le firme trascrizionali associate alla replicazione anormale del DNA e alla proliferazione delle cellule epiteliali intestinali nei topi gnotobiotici.
Inoltre, *M. morganii* produttore di ***indolimina*** ha indotto un aumento del carico tumorale del colon nel contesto di una finta comunità microbica *in un modello murino di* ***CRC.***

Conclusioni
Sfruttando le valutazioni basate sulla funzione del microbioma, è venuto alla luce l'esistenza di un *universo più ampio di genotossine di piccole molecole* derivate dal microbiota.

I diversi ceppi batterici isolati da *pazienti con IBD* hanno mostrato attività dannose per il DNA e hanno scoperto una famiglia di genotossine precedentemente non descritta, ***indolimine***, prodotta dalle specie associate a IBD e CRC *M. morganii* un universo precedentemente inesplorato di piccole molecole genotossiche del microbioma che possono influenzare la biologia dell'ospite nell'omeostasi e nella malattia.



Allegato 1
Cancro colon retto

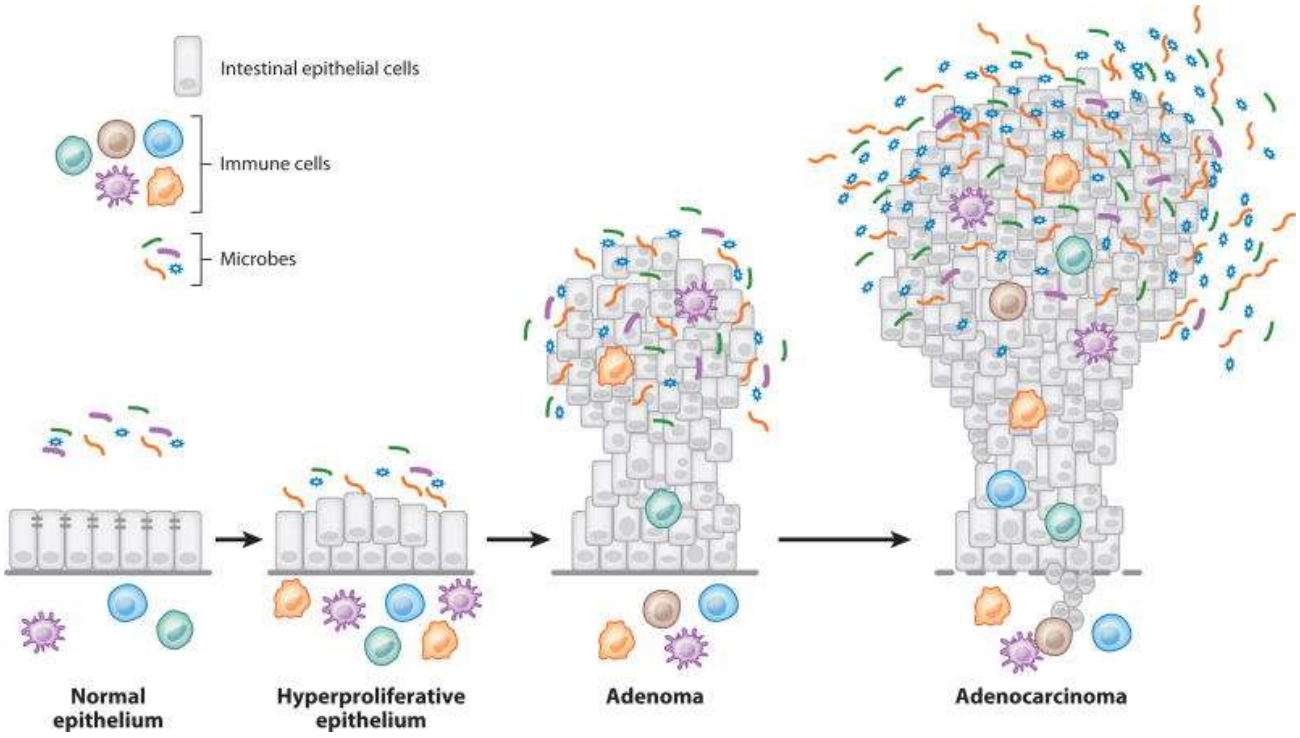
A livello globale, il **cancro del colon-retto (CRC)** è la terza neoplasia più comunemente diagnosticata e la seconda causa di morte per cancro, rappresenta una malattia eziologicamente eterogenea in base alla sottotipizzazione in base alla posizione anatomica del tumore o alle alterazioni molecolari globali.

Fattori genetici come le mutazioni germinali di MLH1 e APC hanno un ruolo eziologico, predisponendo gli individui al CRC. Tuttavia, la maggior parte del CRC è sporadica e in gran parte attribuibile alla costellazione di fattori di rischio ambientale modificabili che caratterizzano l'occidentalizzazione (ad esempio, obesità, inattività fisica, diete povere, consumo di alcol e fumo).

Come tale, l'onere della CRC si sta spostando verso i paesi a basso e medio reddito man mano che si occidentalizzano.

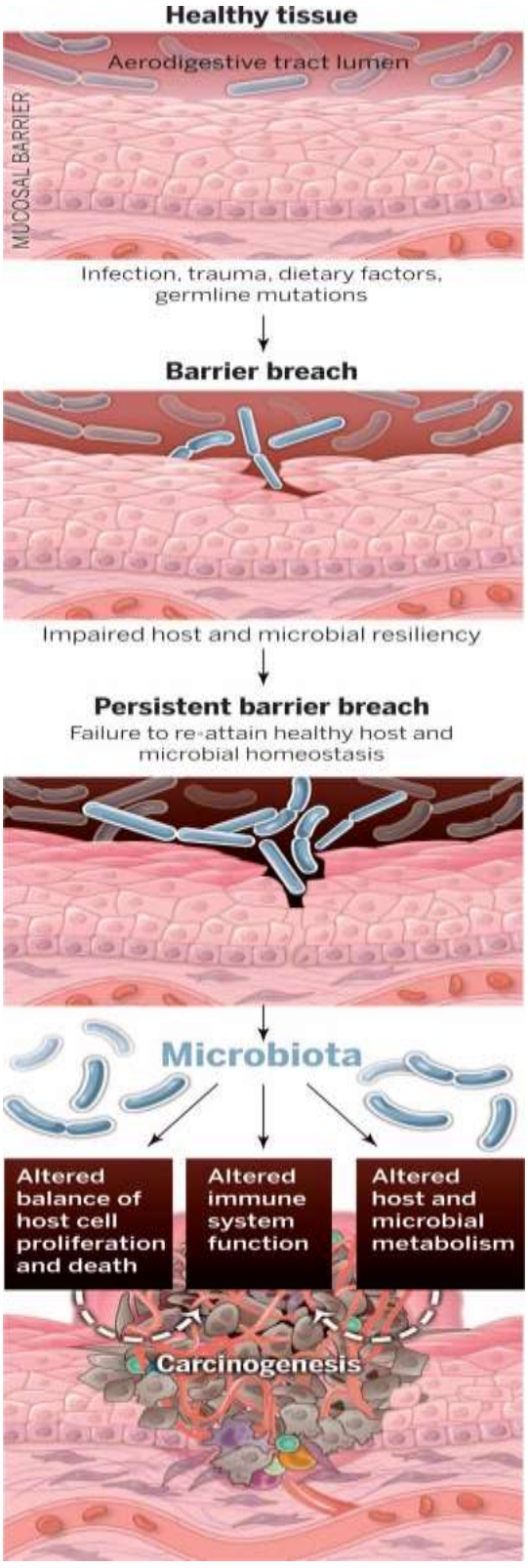
Inoltre, l'aumento dell'incidenza di CRC in età più giovane (prima dei 50 anni di età) è una tendenza emergente.

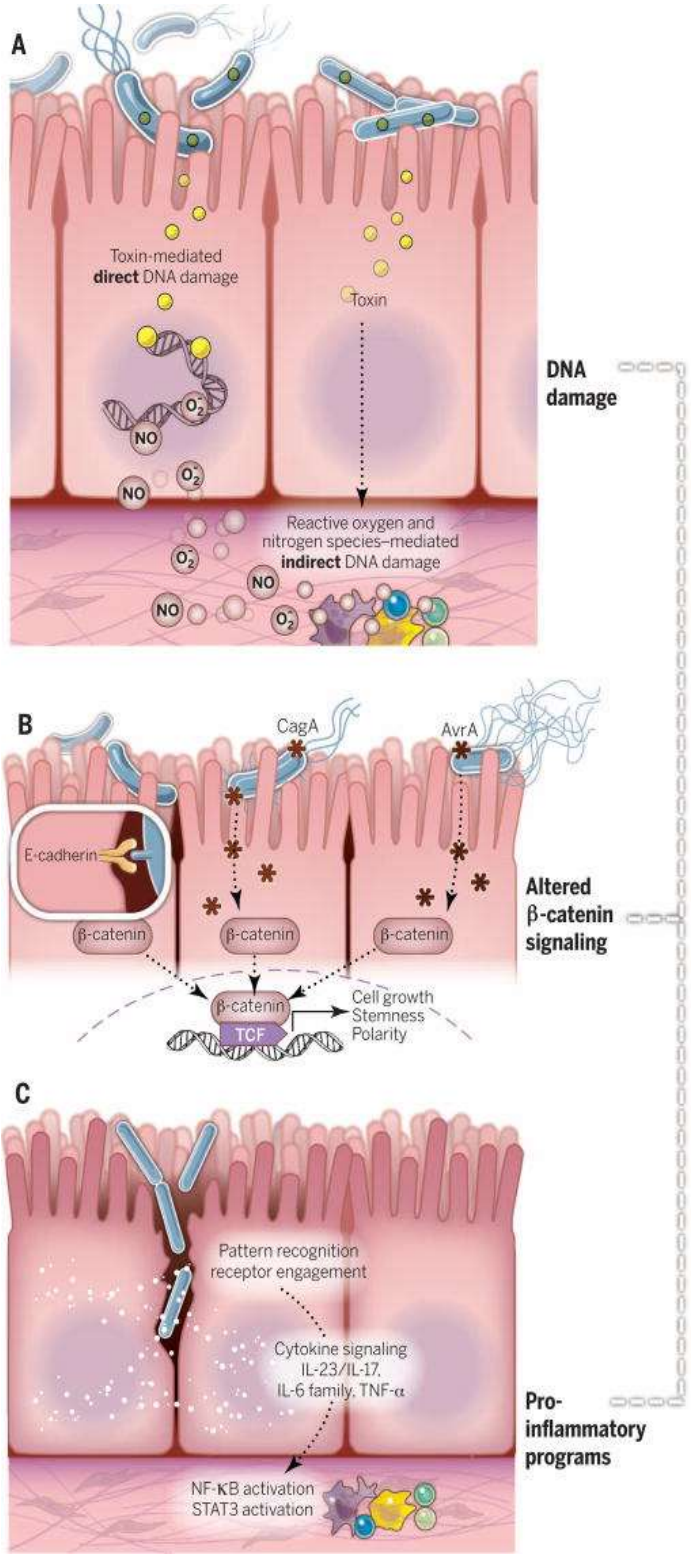
Keum N et al Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Dec;16(12):713-732.



Progression of colorectal cancer development from normal epithelium to an invasive carcinoma.

Brennan CA et al. Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer.
Annu Rev Microbiol. 2016 Sep 8;70:395-411.





Un anno fa… Baedeker/Replay del 3. Novembre

Un antidepressivo riduce significativamente il rischio che i pazienti COVID-19 vengano ricoverati in ospedale

Un antidepressivo economico comunemente usato per trattare il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) ha ridotto significativamente il rischio che i pazienti COVID-19 vengano ricoverati in ospedale in un ampio studio. I risultati provengono da uno studio randomizzato e controllato condotto in Brasile che ha somministrato FLUVOXAMINA in persone non vaccinate, recentemente infettate da SARS-CoV-2 e che presentavano almeno una condizione preesistente che le rendeva più propense a sviluppare un COVID-19 grave.

Lo studio, pubblicato il 28 ottobre su The Lancet Global Health , (Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the togheter randomised, platform clinical trial) ha coinvolto 1500 partecipanti che presentavano sintomi di COVID-19 e che sono risultati positivi al virus. La metà ha ricevuto fluvoxamina un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina", entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi, e la restante metà ha ricevuto un placebo.

Coloro che hanno assunto fluvoxamina due volte al giorno presentavano il 32% in meno di probabilità di essere ricoverati in ospedale o di aver bisogno di un'osservazione prolungata in un pronto soccorso rispetto a quelli del gruppo placebo. Questo è, per quanto ne sappiamo, è il primo grande studio randomizzato controllato per testare l'efficacia della fluvoxamina per il trattamento acuto di COVID-19. In percentuali la riduzione del “rischio clinico assoluto” è del 5,0% con una riduzione del 32% dei ricoveri, sull'esito primario dell'ospedalizzazione definita come permanenza in un contesto di emergenza COVID-19 o trasferimento in ospedale terziario a causa di COVID-19, conseguente alla somministrazione di fluvoxamina per 10 giorni.

Data la sicurezza, la tollerabilità, la facilità d'uso, il basso costo e la disponibilità diffusa della fluvoxamina, questi risultati potrebbero influenzare e modificare le linee guida nazionali e internazionali sulla gestione clinica di COVID-19. Lo studio ha utilizzato una dose più elevata di fluvoxamina (100 mg tre volte al giorno per 15 giorni) e ha inoltre incluso un gruppo a rischio inferiore per l'esito primario e non ha riscontrato alcun peggioramento clinico tra 80 pazienti trattati con fluvoxamina rispetto a 6 casi tra 72 pazienti trattati con placebo.

Un ampio studio osservazionale francese (purtroppo non ho le references) ha coinvolto una popolazione numericamente diversa di pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale e ha registrato una riduzione dell'uso dell'intubazione o dei decessi con l'uso di SSRI. Possibile meccanismo d’azione Il meccanismo d’azione alla base della fluvoxamina per la malattia COVID-19 rimane incerto. Sebbene le ipotesi includano diversi potenziali meccanismi, il motivo principale per lo studio iniziale della fluvoxamina come trattamento di COVID-19 era la sua potenziale azione antinfiammatoria attraverso l'attivazione dell' S1R. S1R è una proteina di membrana, uno chaperone del reticolo endoplasmatico (ER) coinvolta in molte funzioni cellulari, compresa la regolazione della risposta allo stress dell'ER-risposta che si attua attraverso la regolazione della produzione di citochine in risposta a fattori scatenanti infiammatori. In presenza di fluvoxamina, S1R potrebbe impedire all'enzima 1α che richiede l'inositolo del sensore di stress ER di splicing e attivare l'mRNA della proteina X-box 1, un regolatore chiave della produzione di citochine comprese le interleuchine IL-6, IL-8, IL-1β e IL-12.

In uno studio del 2019 di Rosen e colleghi, la fluvoxamina ha mostrato benefici in alcuni i modelli preclinici di infiammazione e sepsi attraverso questo meccanismo. Un secondo meccanismo potrebbe identificarsi con l'attività antipiastrinica della fluvoxamina. Gli SSRI possono prevenire il caricamento di serotonina nelle piastrine e inibirne l'attivazione e , così ridurre il rischio di trombosi, e questi effetti antipiastrinici possono essere cardioprotettivi In maniera significativa. Infine, un altro potenziale meccanismo d'azione potrebbe essere correlato all'effetto della fluvoxamina sull'aumento dei livelli plasmatici di melatonina.

La strategia di reclutamento dei pazienti I punti di forza dello studio sono il rapido reclutamento e arruolamento di pazienti ad alto rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave. La strategia di reclutamento

prevede il coordinamento con il sistema sanitario pubblico locale, consentendo di studiare oltre i 20 pazienti al giorno. Sono stati arruolati solo partecipanti con diagnosi di COVID-19 con meno di 7 giorni di insorgenza dei sintomi utilizzando un test rapido dell'antigene COVID-19 disponibile in commercio (Panbio, Abbott Rapid Diagnostics Jena, Jena, Germania).

La concordanza dei test positivi al COVID-19 con RT-PCR è stata valutata sul gruppo di partecipanti con valutazioni PCR ed è stato riscontrato una concordanza superiore al 99% su entrambi i test raccolti al basale. In questo studio non sono stati arruolati partecipanti senza test COVID-19 positivi, né gli asintomatici SARS-CoV-2 positivi. L'obbiettivo primario delo studio era definire la permanenza in un ambiente di emergenza COVID19 per più di 6 ore o trasferimento in ospedale terziario a causa di COVID-19. I tempi di attesa dei pazienti come un contributo a un endpoint primario.

Sono state predisposte strutture di emergenza specializzate per rispondere all'epidemia brasiliana ed è stata considerata l'osservazione e il trattamento prolungati in questi contesti di importanza equivalente all'ospedalizzazione poiché molti pazienti che normalmente sarebbero ricoverati non potevano farlo a causa della sovraccapacità dell'ospedale.

Nello studio, l'87% di tutti gli eventi di esito primario alla fine ha portato al trasferimento in un ospedale terziario. I pazienti osservati sia in ambiente di emergenza che in ospedale sono stati contati solo una volta. Le analisi per sottogruppi hanno esaminato gruppi di popolazione predeterminati e i test per l'interazione non hanno rilevato effetti diversi per nessun sottogruppo. Il sesso femminile è stato identificato come un sottogruppo significativo che favorisce la fluvoxamina mentre il sesso maschile non lo è stato, tuttavia non è stato rilevato effetti diversi tra i gruppi. Riflessioni e conclusioni…
(Per continuare vai all'originale)

A proposito della paralisi di Bell e degli elefanti

Ovvero la complessità del settimo nervo cranico

Non c'è da stupirsi che i pachidermi abbiano alcuni dei tronchi e delle orecchie più espressivi del pianeta. Gli **elefanti africani** (nella foto) e gli elefanti asiatici hanno rspettivamente circa **63.000** e **54.000** cellule nervose nel **loro nucleo facciale, il 7 nervo cranico quello che nell'uomo viene coinvolto nella Paralisi di Bell** , nucleo cerebrale delle dimensioni di un acino che trasmette segnali neurali da e verso il viso, controllandone i muscoli.
Anche tenendo conto delle grandi dimensioni dell'elefante, è circa cinque volte più di qualsiasi altro mammifero, ad eccezione dei delfini, che hanno circa **85.000 nervi** in quel nucleo. (Gli esseri umani detengono da **8000 a 9000** cellule nervose relativamente misere nel loro nucleo facciale.)

Gli elefanti hanno bisogno di tanti nervi per aiutarli a controllare i **30.000 muscoli del tronco**. (Gli esseri umani hanno solo circa **650 muscoli** in tutto il loro corpo.) Il prolifico cablaggio consente ai pachidermi di estrarre tronchi d'albero da terra o raccogliere una singola foglia e di bere, immagazzinare e spruzzare acqua. Gli elefanti africani hanno cellule cerebrali extra per aiutarli a manovrare le loro orecchie più grandi, che i maschi divampano quando stanno per attaccare un rivale - o un incrociatore terrestre sulla loro strada - e per avere un controllo motorio fine su due sporgenze carnose sulla punta del il tronco che funge da pinzetta per raccogliere, erba,arachidi e altri piccoli oggetti.

Da Sciene Advances