



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TORINO

Perché alcuni tumori al colon-retto non rispondono alla chemioterapia? La risposta potrebbe arrivare dal microbiota intestinale. In uno studio tutto italiano, frutto di una collaborazione tra Università di Torino e IFOM, un gruppo di ricercatori ha studiato il ruolo di alcuni batteri intestinali nel promuovere la resistenza alle terapie nel tumore del colon. Con cellule in coltura in due e tre dimensioni, ottenute sia da linee cellulari sia da campioni di pazienti, i ricercatori hanno scoperto che una particolare tossina batterica, chiamata colibactina e presente in alcuni tumori intestinali, è in grado di addestrare il cancro a resistere alle cure. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista scientifica internazionale Cell Reports Medicine. Lo studio è stato sostenuto da Fondazione AIRC e da un grant ERC dell'Unione Europea



Torino, 22 gennaio 2024 - La chemioterapia rappresenta ancora oggi un'arma fondamentale nella terapia dei tumori, specialmente di quelli intestinali. Sono disponibili in clinica numerosi farmaci, alcuni dei quali condividono il meccanismo comune di danneggiare il DNA delle cellule tumorali, sgretolandolo pezzo dopo pezzo, finché il tumore rimane senza "istruzioni" e regredisce.

Si tratta però di farmaci che possono colpire anche le cellule normali, causando effetti collaterali che possono precludere la prosecuzione del trattamento. Inoltre non tutti tumori intestinali rispondono fin dall'inizio allo stesso farmaco. Ottimizzare, dunque, la scelta terapeutica per massimizzare il beneficio clinico e ridurre la tossicità collaterale è fondamentale. Attualmente, però, non esistono ancora criteri

univoci per scegliere la chemioterapia più adatta a ogni paziente.



Prof. Alberto Bardelli

Un gruppo di ricercatori attivi in Italia, uniti da una collaborazione tra IFOM e il Dipartimento di Oncologia dell'Università di Torino, ha trovato una nuova strategia per selezionare il trattamento più idoneo ai pazienti con cancro del colon-retto, adottando un cambio di prospettiva innovativo. Anziché concentrarsi solo sul tumore per predire la possibile risposta alla chemioterapia, i ricercatori hanno studiato ciò che lo circonda, tra cui l'insieme dei batteri che popolano l'intestino: il cosiddetto microbiota.

Lo studio, svolto grazie al sostegno di Fondazione AIRC e di un grant ERC dell'Unione Europea, è stato coordinato dal prof. Alberto Bardelli, Direttore Scientifico di IFOM e Professore Ordinario dell'Università di Torino. I risultati sono stati pubblicati sull'autorevole rivista scientifica *Cell Reports Medicine*.

“Il microbiota rappresenta un incredibile insieme di microrganismi che dimorano nell'intestino - spiega il prof. Bardelli - Se ognuno di essi fosse una stella, il microbiota sarebbe grande cento volte la Via Lattea. Il microbiota svolge molte funzioni importanti e positive per il nostro organismo, ma ci sono alcuni batteri che promuovono lo sviluppo del cancro”.

“In particolare è noto che alcune specie di *Escherichia coli* e altri batteri intestinali siano in grado di produrre una specifica tossina, chiamata colibactina, che è stata trovata arricchita in una frazione di tumori coloretali - prosegue Bardelli - Questa tossina è in grado di provocare la trasformazione delle normali cellule intestinali in tumorali inducendo delle mutazioni, cioè delle alterazioni nella sequenza del

loro DNA, la molecola che è anche il bersaglio dei chemioterapici usati comunemente in clinica. Ci siamo dunque chiesti se ci potesse essere una correlazione, cioè se l'esposizione alla tossina potesse influenzare il modo in cui i tumori rispondono ai trattamenti”.

“Abbiamo avuto l'idea di andare oltre lo studio delle sole cellule tumorali per capire come possano essere guidate dal micro-ambiente che le circonda - prosegue il dott. Alberto Sogari, ricercatore sostenuto da AIRC presso il Dipartimento di Oncologia dell'Università di Torino e primo autore dell'articolo - Non è stato facile perché questo cambio di approccio ha richiesto l'ideazione di nuovi protocolli sperimentali. Con l'aiuto dei microbiologi del gruppo del professor David Lembo, del Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche dell'Università di Torino, abbiamo coltivato in laboratorio cellule tumorali coloretali e batteri produttori di colibactina, simulando così quello che avviene nell'intestino. Abbiamo utilizzato sia linee cellulari sia i cosiddetti organoidi, ossia colture in tre dimensioni di cellule di pazienti con cui si cerca di approssimare la struttura tridimensionale dei tumori di origine”.

“In questo modo abbiamo studiato l'impatto funzionale della colibactina sulle cellule, con tecnologie di sequenziamento e analisi bioinformatiche all'avanguardia - continua Sogari - Abbiamo scoperto che la colibactina funziona come una sorta di “palestra per i tumori”: questa tossina allena infatti le cellule tumorali a sopportare un carico costante di mutazioni al DNA, abituandole. Così, quando si inizia il trattamento con un farmaco chemioterapico con un meccanismo simile molto usato in clinica, l'irinotecano, il tumore è già allenato. Avendo imparato a sopportare le mutazioni causate dalla colibactina, il cancro impara anche a tollerare il danno provocato dalla chemioterapia, diventando così resistente”.

Lo studio apre dunque nuove prospettive. I ricercatori hanno infatti osservato che anche tumori allenati dalla colibactina possono rispondere ad altri approcci chemioterapici che agiscono con un meccanismo diverso. La colibactina, quindi, può costituire la chiave per selezionare la strategia terapeutica adeguata a colpire questi tumori con maggiore efficacia.

“Nell'ambito della cosiddetta oncologia di precisione - conclude il prof. Bardelli - è sempre più importante stratificare i pazienti per poter rendere i trattamenti il più possibile precisi e mirati. I nostri risultati mostrano quanto sia importante un approccio integrato a 360 gradi, che guardi sia al tumore sia a ciò che lo circonda. L'obiettivo è anche scoprire nuovi bio-marcatori, cioè nuovi criteri per selezionare i farmaci più adatti a ciascun tumore e ciascun paziente. Partendo dai nostri risultati pre-clinici, abbiamo così cominciato ad analizzare la presenza della colibactina in campioni clinici provenienti da pazienti dell'Ospedale Niguarda di Milano, in collaborazione con il prof. Siena e il prof. Sartore-Bianchi, per correlare l'eventuale presenza della tossina alla risposta clinica ai farmaci. Abbiamo già ottenuto dei primi risultati incoraggianti che confermano le ricadute traslazionali della nostra scoperta”.

L'obiettivo dei ricercatori è adesso di validare questo approccio su coorti più grandi e rappresentative di pazienti di cancro al colon.