



Carcinogenesi del colon ed *Escherichia coli pks+*

Gennaio 2025

I batteri *pks+* producono **colibactina**, una proteina genotossica che causa effetti deleteri sul DNA dei colonociti dell'ospite. La review pubblicata nel 2024 su *Microorganism*, dal titolo "[Contribution of pks+ Escherichia coli \(E. coli\) to Colon Carcinogenesis](#)", esamina il ruolo del microbiota intestinale nella carcinogenesi del colon, chiarendo come i batteri produttori di colibactina inducano danni al DNA, promuovano l'instabilità genomica, interrompano la barriera epiteliale intestinale, inducano infiammazione della mucosa, modulino le risposte immunitarie dell'ospite e influenzino le dinamiche del ciclo cellulare.

Genesi del cancro coloretale (CRC)

Si stima che il CRC derivi dall'accumulo di diverse mutazioni genetiche all'interno di una cellula staminale del colon. Meno del 5% dei CRC può essere spiegato da una mutazione costituzionale, mentre circa il 95% dei CRC è considerato sporadico, ovvero deriva dall'accumulo di mutazioni somatiche e/o eventi epigenetici, spesso dipendenti da una disbiosi intestinale.

Una disbiosi intestinale è stata descritta nelle malattie metaboliche, nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn e colite ulcerosa), in alcune condizioni neurologiche (autismo, sclerosi multipla, Alzheimer, Parkinson) e anche nel CRC.

Infatti, l'analisi dell'rRNA 16S del microbiota intestinale ha rivelato che il nucleo filogenetico batterico è diverso nei pazienti con CRC rispetto agli individui con normali reperti colonscopici, indipendentemente da età e sesso.

Batteri legati alla carcinogenesi del colon

Bisogna distinguere tra due tipi di batteri legati alla carcinogenesi del colon. Il primo tipo, che si presume avvii la carcinogenesi, probabilmente inducendo rotture del DNA e stress ossidativo, sono i cosiddetti batteri "driver", ovvero potenziali patogeni virulenti come *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Bacteroides fragilis*.

Il secondo tipo, noto come batteri "passeggeri", è favorito da cambiamenti nel microambiente tumorale e da un aumento della permeabilità intestinale che porta all'espansione del tumore. Le loro azioni promuovono la crescita del tumore e modellano il microambiente tumorale. Questo gruppo è rappresentato principalmente da *Fusobacterium* spp. e *Streptococcus gallolyticus*, i quali possono anche indurre rotture del doppio filamento del DNA nelle cellule intestinali, portando a instabilità cromosomica, mutazioni genetiche e cambiamenti epigenetici del DNA.

Proteine codificate da *pks*

Sarà quindi necessario spostare l'attenzione sulle proteine *pks*, coinvolte in vari processi biologici. Questi enzimi svolgono un ruolo fondamentale nell'assemblaggio di molecole organiche complesse come acidi grassi, antibiotici e altre sostanze biologicamente attive.

L'isola genetica *pks*, prevalente tra alcuni ceppi di *E. coli* isolati nei pazienti con CRC, codifica vari macchinari biosintetici, tra cui quelli per la sintetasi peptidica non ribosomiale (NRPS), per la sintetasi polichetidica (*pks*), per la sintesi di colibactina e di una pompa di efflusso.

Ruolo dell'*E. coli* nello sviluppo del CRC

E. coli si trova spesso aderente alle lesioni cancerose e all'epitelio circostante. Già nel 1998, gli strumenti PCR avevano rilevato *E. coli* nel 60% degli adenomi e nel 77% dei campioni di biopsia del CRC rispetto al 12% nelle biopsie e al 3% nei campioni di controllo nei soggetti sani.

Un collegamento epidemiologico tra *E. coli* filotipo B2 e CRC suggerisce che le diete occidentali, che causano infiammazione intestinale cronica, potrebbero essere una fonte di questo rischio.

E. coli filotipo B2 è un colonizzatore a lungo termine dell'intestino umano, che potenzialmente produce tossine infiammatorie prolungate, portando a neoplasie come il CRC.

E. coli produce composti noti come ciclomoduline, che introducono rotture del DNA a doppio filamento nelle cellule bersaglio. Questi composti includono la tossina citoletale distendente (CDT), il fattore necrotizzante citotossico (Cnf), il fattore inibitore del ciclo (Cif) e la **colibactina**, prodotta dal locus genetico *pks*

Effetti genotossici della colibactina

La colibactina alchila il DNA, portando alla formazione di legami incrociati interfilamento e rotture del doppio filamento del DNA, che possono causare instabilità genomica e mutazioni in oncogeni critici o geni oncosoppressori. Il danno al DNA indotto dalla colibactina non solo avvia la carcinogenesi, ma promuove anche l'instabilità genomica compromettendo i meccanismi di riparazione del DNA e aumentando la frequenza di eventi mutageni e facilitando l'emergere di subcloni tumorali aggressivi con capacità proliferative e invasive migliorate.

I batteri *pks+* possono interrompere l'integrità della barriera epiteliale intestinale, facilitando la traslocazione batterica e l'interazione con le cellule ospiti. Le vie di segnalazione infiammatoria attivate in risposta all'esposizione alla colibactina contribuiscono al reclutamento di cellule immunitarie, al rilascio di citochine pro-infiammatorie e alla generazione di specie reattive dell'ossigeno.

Il danno al DNA e l'infiammazione indotti dalla colibactina possono alterare la funzione delle cellule immunitarie all'interno del tessuto linfoide associato all'intestino, compromettendo la sorveglianza immunitaria antitumorale e promuovendo l'evasione immunitaria da parte delle cellule tumorali.

Prospettive diagnostiche e terapeutiche

In conclusione, la presenza di *E. coli pks+* è associata al CRC; strategie volte a prevenire la presenza di *pks+*, inibire la produzione di colibactina, migliorare le risposte immunitarie dell'ospite, promuovere la diagnosi precoce e far progredire la gestione clinica sono cruciali per attenuare il rischio di CRC associato ai batteri *pks+*. Sono in corso di sviluppo interventi efficaci per migliorare i risultati clinici per i pazienti affetti da CRC che ospitano *E. coli pks+*.

Lo screening di routine per il CRC e le lesioni precancerose rimane essenziale per la diagnosi precoce e un intervento tempestivo. Le modalità di screening come la colonscopia, il test del sangue occulto nelle feci e il test del DNA nelle feci possono aiutare a identificare gli individui a maggior rischio di CRC, consentendo la diagnosi precoce di neoplasie associate ai batteri *pks+*.