



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

**Corso di Laurea
Scienze Biologiche**

**NUTRIRE LA SPERANZA: COME ALIMENTAZIONE, MICROBIOMA ED EPIGENETICA
INFLUENZANO LA COMPARSA DI TUMORI**

**FEEDING HOPE: HOW NUTRITION, MICROBIOME AND EPIGENETICS INFLUENCE
THE APPEARANCE OF TUMORS**

**Tesi di Laurea di:
Laura Micozzi**

**Anno accademico:
2022/2023**

**Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa Maria Assunta Biscotti**

**La cellula cancerosa può avere doppia origine.
Nella trasformazione neoplastica la malignità è
inversamente proporzionale al differenziamento**

Cellule tumorali che
mantengono le loro
caratteristiche
differenziate



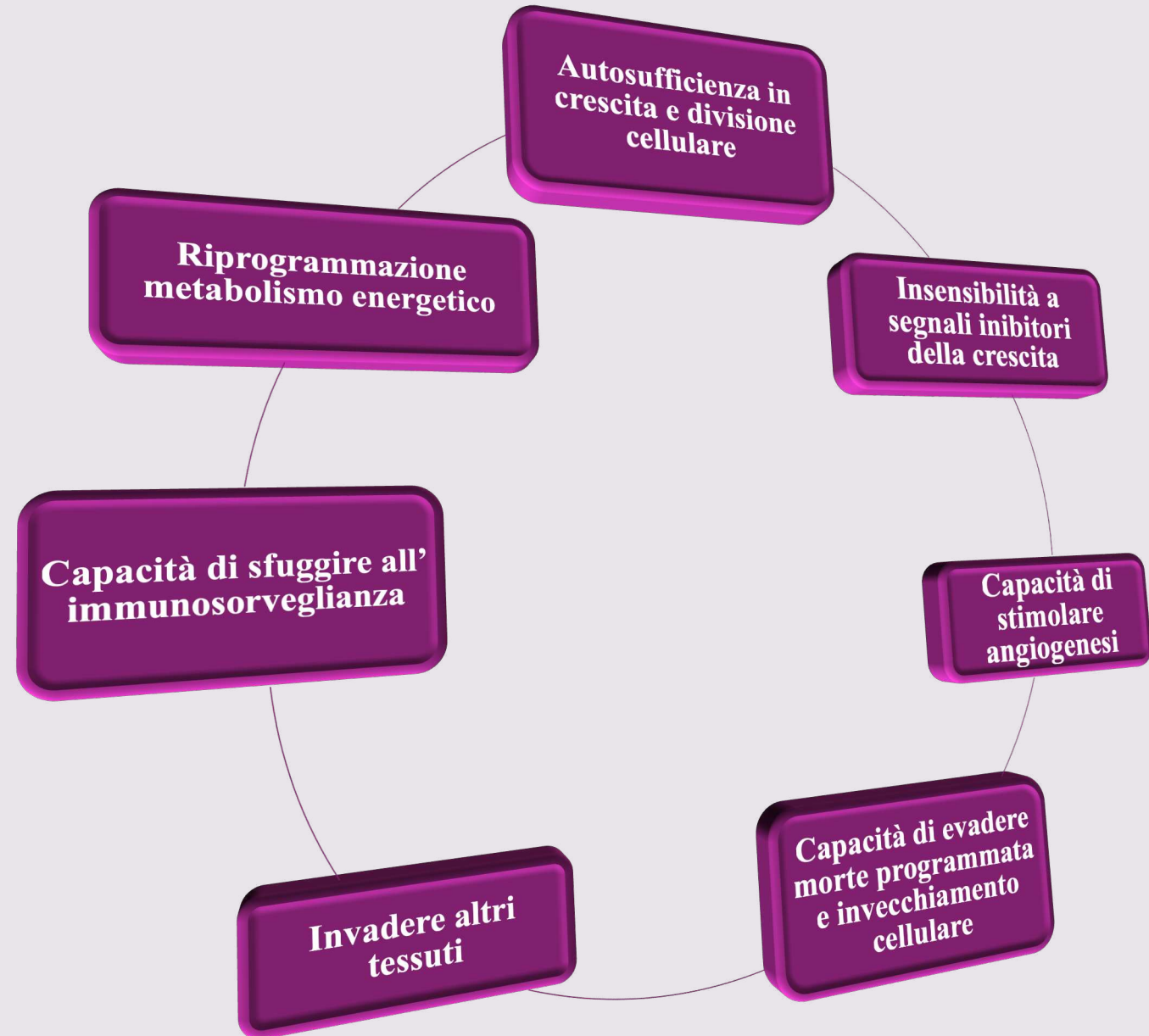
Frazione più
aggressiva della
massa tumorale
perché
tumorigenica

Massa tumorale con
minore capacità
proliferativa

cellule staminali
tumorali

Mammografia
che mostra
una
mammella
sana (sinistra)
e una
mammella con
tumore
(destra).

**Caratteristiche distintive di una cellula cancerosa
definite nel 2000 da Weinberg e Hanahan:**



L'INTERAZIONE TRA DIETA, MICROBIOMA ED EPIGENETICA CONTRIBUISCE ALLO SVILUPPO DEL CANCRO

Stima
IARC
2012

Diagnosticati
14,1 milioni
di nuovi casi
di cancro

8,2 milioni
di decessi
per cancro



Un modello dietetico prudente nei pazienti affetti da cancro è associato a una mortalità complessiva inferiore in diversi tipi di cancro

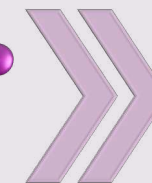


- Verdure
- Frutta
- Cereali integrali
- Noci
- Legumi
- Acidi grassi omega-3
- Grassi polinsaturi

- Bevande zuccherate
- Carne rossa
- Carne lavorata
- Sodio
- Grassi trans
- Alcol

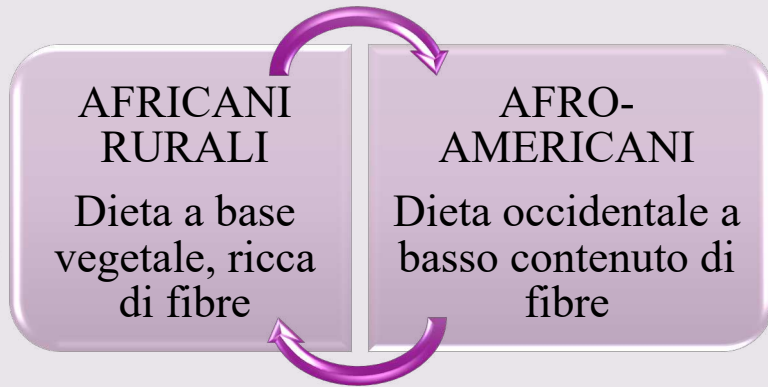
Batteri Virus Protozoi
Funghi eucarioti

Ed il loro contenuto genomico



**MICROBIOMA
UMANO**

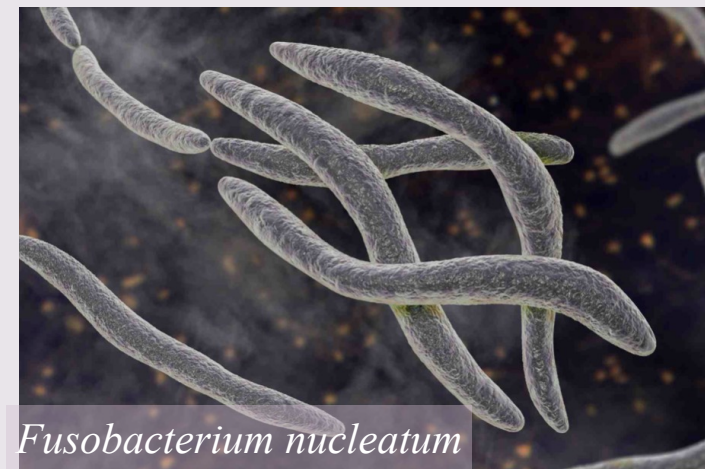
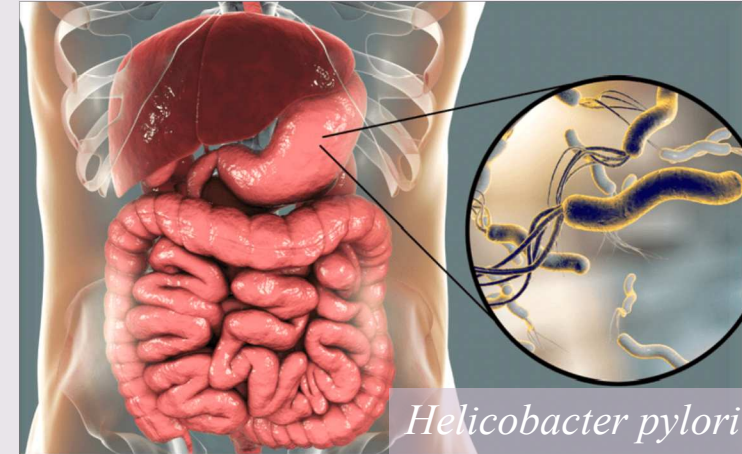
Studio condotto da
O'Keefe: scambio
alimentare per 2 settimane



MIGLIORAMENTO STRUTTURA E FUNZIONE MICROBIOMA INTESTINALE DEGLI AFRO-AMERICANI

- Aumento batteri produttori di butirrato
- Diminuzione Acidi biliari secondari
- Riduzione marcatori infiammatori (acidi biliari) e proliferativi (Ki-67)

<i>MICROBI ANTITUMORIGENICI</i>		<i>MICROBI PROTUMORIGENICI</i>	
<i>Lactococcus, Clostridia, Shigella, Bifidobacteria, Listeria, Vibrio, Salmonella ed Escherichia</i>	<i>Clostridia e Bifidobacterium longum</i>	<i>Helicobacter pylori (citotossina CagA)</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Colonizzazione siti tumorali Rimozione tumore Ritardo della crescita della neoplasia	Colonizzazione condizione ipossica del tumore e distruzione massa tumorale	Promotore del cancro gastrico tramite attivazione oncogeni, interferenza con ciclo cellulare e morte cellulare	Sviluppo cancro colorettales, carcinoma orale ed esofageo a cellule squamose e metastasi epatiche



3 trilioni di batteri membri del corpo umano possono regolare l'interazione dei processi fisiologici e della suscettibilità alle malattie

L'elevata diversità genetica dei batteri codifica eccellenti competenze meccanicistiche e metaboliche



Influenzano la propria nicchia microbica



Regolano le funzioni specifiche del tessuto ospite e delle cellule immunitarie



Possono anche avere benefici per la salute, come la produzione di metaboliti per combattere il cancro (ad esempio il Butirrato)

I batteri possono causare tumori maligni attraverso alterazioni deleterie nei processi fisiologici dell'ospite



Infiammazione cronica



Proliferazione linfatica guidata dall'antigene



Induzione di ormoni che aumentano la proliferazione delle cellule epiteliali

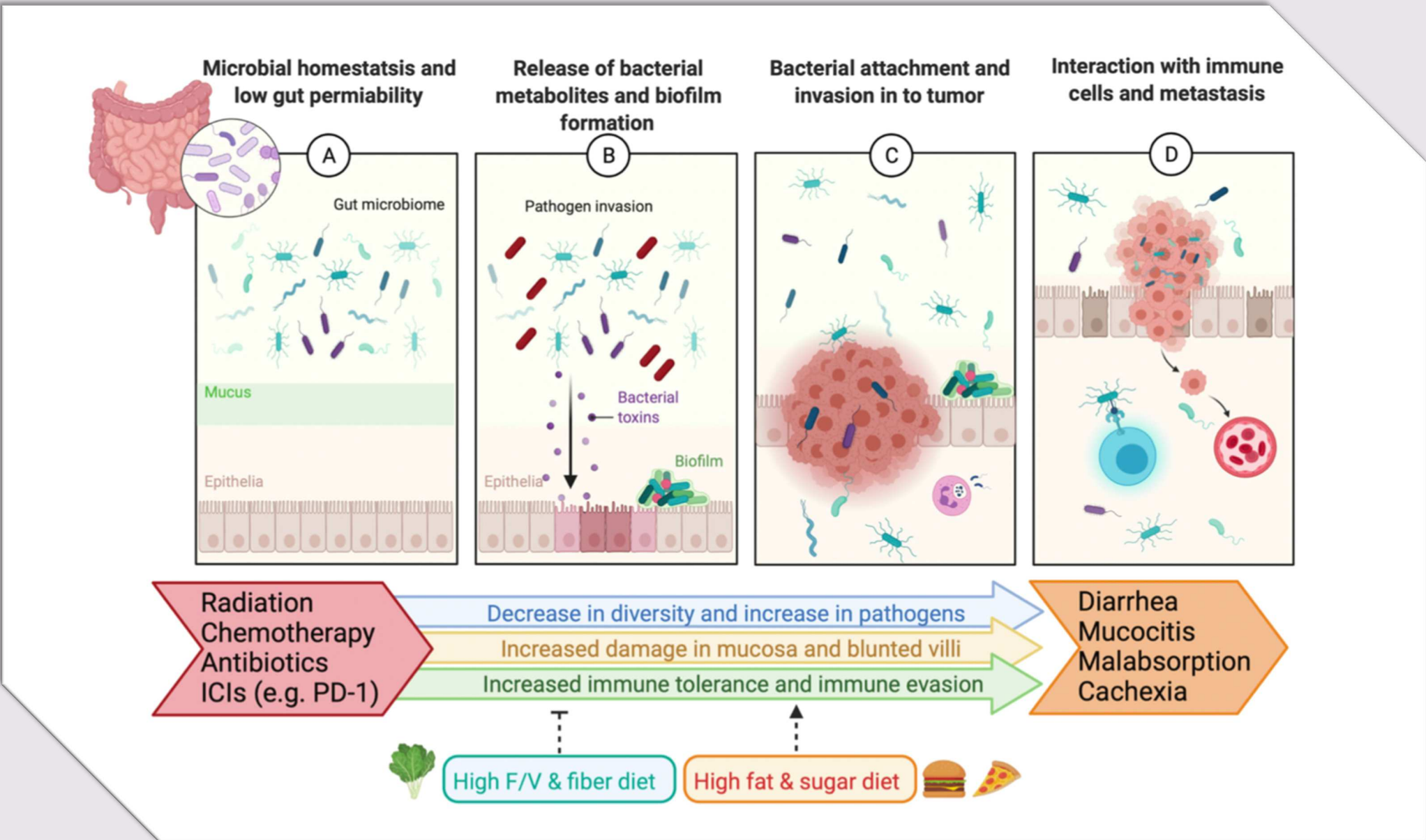


Influenzano direttamente l'oncogenesi modificando la trasformazione cellulare



Interrompono il segnale cellulare mediante la produzione di metaboliti cancerogeni o sostanze tossiche, interferendo quindi con la regolazione della crescita cellulare

INTERAZIONI MICROBICHE NEL PROCESSO DI CARCINOGENESI ED EFFETTI DELLA DIETA E DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA SUI RISULTATI DEL TRATTAMENTO DEL CANCRO

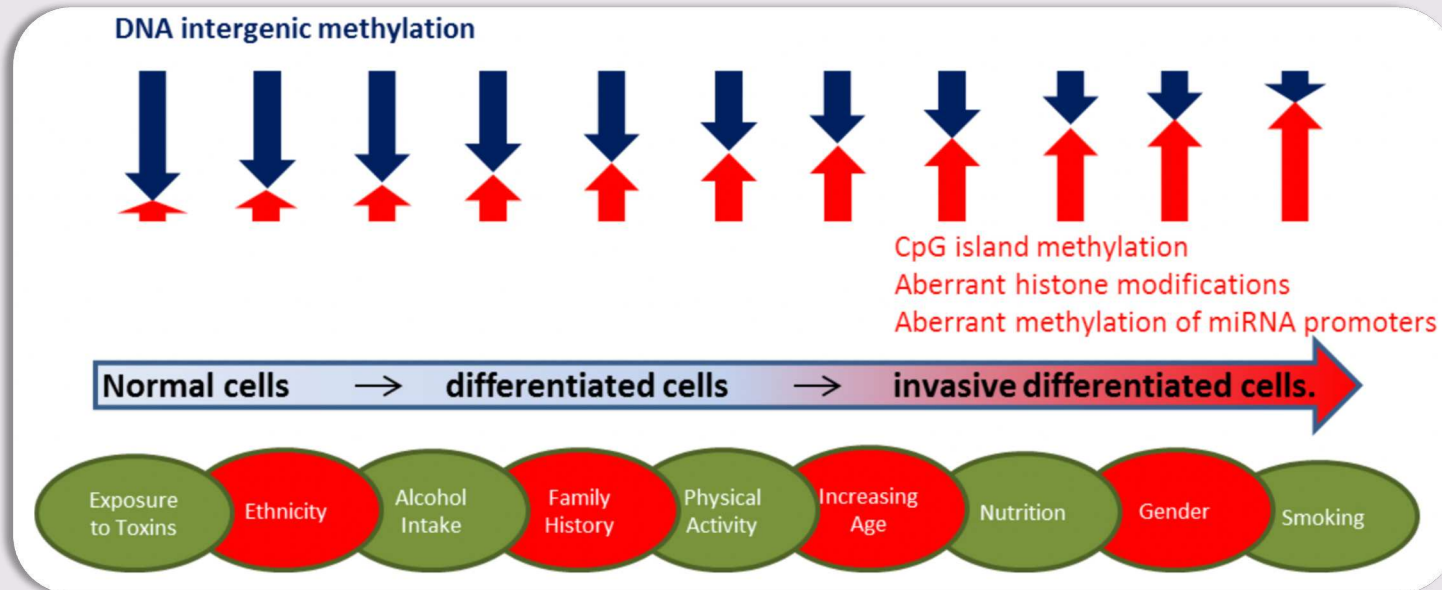
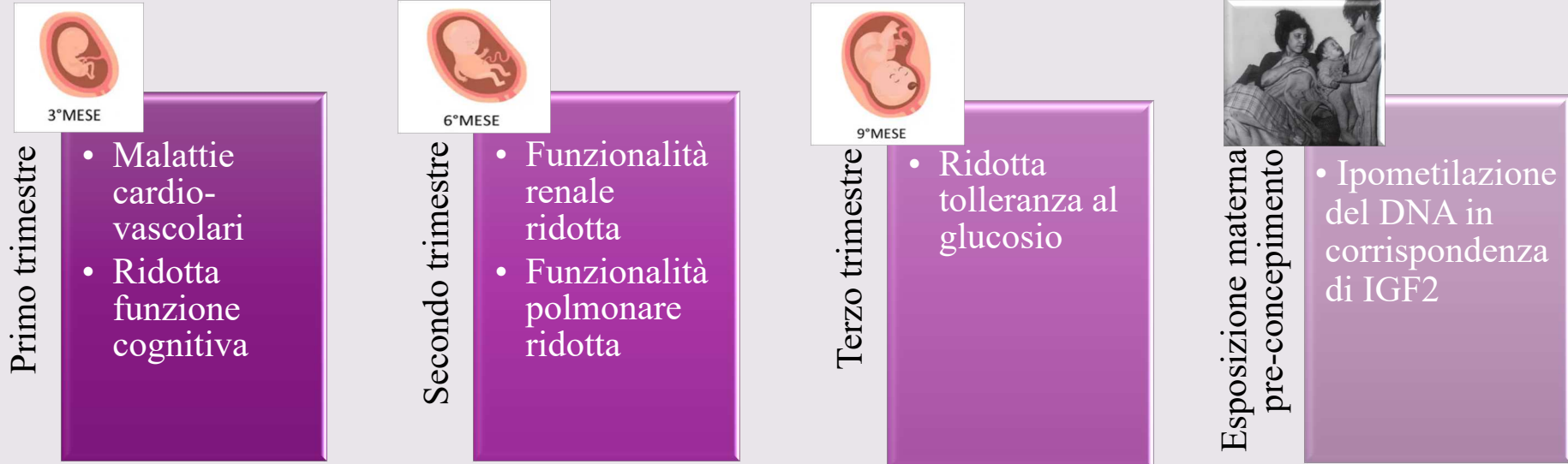


L'INFLUENZA DELLA NUTRIZIONE SULL'EPIGENETICA E SULLO SVILUPPO DEI TUMORI

L'inverno della fame olandese (1944/1945) e gli studi di Överkalix



Effetti sulla prole, in età avanzata, in base al periodo di esposizione del feto o della madre alla carestia alimentare



Entità e tipologia di:

- modifiche epigenetiche aberranti che promuovono il rischio e/o la progressione del cancro
- fattori modificabili (ovali verdi) e non modificabili (ovali rossi) che influenzano queste modifiche epigenetiche

EFFETTI EPIGENETICI E ANTITUMORALI DEI COMPONENTI ALIMENTARI

Carenza di folato può mediare la carcinogenesi

Errata incorporazione e Uracile (mutazioni)

Metilazione promotori di geni coinvolti nello sviluppo del cancro del colon-retto e del carcinoma orale a cellule squamose (RASSF-1 α)

FOLATO

Il calcitriolo promuove arresto ciclo cellulare e induce l'apoptosi esercitando così un effetto antitumorale

VITAMINA D



Elevati livelli sierici di folato possono ridurre il rischio di CRC ma risultano dannosi in caso di lesioni neoplastiche preesistenti

Promuove rapida proliferazione cellulare e aumenta rischio di metilazione aberrante

Derivati del folato sono cofattori nella sintesi dei nucleotidi

Fonte: verdura a foglia verde scuro

Inibizione proliferazione cellule tumorali della prostata e del seno

SELENIO



Sulforafano sopprime espressione DNMT1 e sovraesprime geni coinvolti nell'arresto del ciclo cellulare

ISOTIOCIANATI



Demetila parzialmente STG nelle cellule del cancro al seno

LICOPENE



Genisteina / Daidzeina

POLIFENOLI

EGCG del tè verde

Acido caffeico

Resveratrolo

CONCLUSIONI

La speranza svolge un ruolo significativo in coloro che affrontano un percorso di cura in seguito ad una diagnosi di cancro. Affrontare questa malattia risulta estremamente complesso e stressante, ma mantenere una prospettiva positiva può influenzare in meglio la qualità della vita e persino l'esito del trattamento. La speranza può contribuire a migliorare l'umore, a ridurre lo stress e a favorire la resilienza durante il percorso di cura.

È importante sottolineare che ciò non significa ignorare la realtà della malattia o minimizzare le sfide che essa comporta. La fiducia nella guarigione dalla malattia può coesistere con la consapevolezza delle difficoltà, aiutando le persone a trovare forza e risorse per affrontare la situazione come ad esempio l'assunzione di una dieta mirata alla riduzione della progressione tumorale o a recidive.

La speranza però riguarda anche tutto il resto della popolazione, dato che studi suggeriscono che specifici comportamenti alimentari e uno stile di vita sano possono ridurre il rischio di insorgenza di tumori.

RIASSUMENDO...

Per attuare con successo la prevenzione del cancro sono necessarie strategie multilivello

La **nutrizione** è solo uno dei fattori di rischio onnipresenti e modificabili per il cancro e quindi un elemento fondamentale delle strategie e delle politiche di prevenzione. I pazienti affetti da cancro con perdita di peso, un segno significativo di malnutrizione, hanno il peggiore esito del trattamento con la chemioterapia.

Combinando gli sforzi di ricerca genetica, dietetica e sul **microbioma** è possibile designare una dieta ad hoc per migliorare struttura e funzione microbica, ridurre gli effetti collaterali, la tossicità e migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti sottoposti al trattamento. Lo studio della relazione causale e dell'interazione molecolare tra batteri e tumori promette di fornire nuovi indizi sullo sviluppo, la progressione e la risposta al trattamento dei tumori umani.

La comprensione dei **meccanismi epigenetici** nello sviluppo e nella progressione dei tumori non solo ci consentirà di identificare vari profili ad alto rischio e di monitorare la risposta al trattamento, ma potrebbe anche fornire una piattaforma da cui progettare interventi sullo stile di vita.

Una tale comprensione e una risposta adeguata aiuterebbero a ridurre il livello di rischio nelle generazioni future.

BIBLIOGRAFIA

- *Greathouse KL, Wyatt M, Johnson AJ, Toy EP, Khan JM, Dunn K, Clegg DJ, Reddy S. Diet-microbiome interactions in cancer treatment: Opportunities and challenges for precision nutrition in cancer. Neoplasia. 2022 Jul;29:100800. doi: 10.1016/j.neo.2022.100800. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35500546; PMCID: PMC9065883.*
- *Bishop KS, Ferguson LR. The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. Nutrients. 2015 Jan 30;7(2):922-47. doi: 10.3390/nu7020922. PMID: 25647662; PMCID: PMC4344568.*
- *Zhu W, Wang JZ, Liu Z, Wei JF. The bacteria inside human cancer cells: Mainly as cancer promoters. Front Oncol. 2022 Aug 12;12:897330. doi: 10.3389/fonc.2022.897330. PMID: 36033476; PMCID: PMC9411745.*
- *Di Sebastiano KM, Murthy G, Campbell KL, Desroches S, Murphy RA. Nutrition and Cancer Prevention: Why is the Evidence Lost in Translation? Adv Nutr. 2019 May 1;10(3):410-418. doi: 10.1093/advances/nmy089. PMID: 30915435; PMCID: PMC6520044.*
- <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/numeri-del-cancro>
- *Genetica. Un approccio molecolare. Peter J. Russell. A cura di Carla Cicchini, Alessandra Marchetti.*