

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria  
“Scuola Medica Salernitana”



CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA TRASLAZIONALE  
DELLO SVILUPPO E DELL'INVECCHIAMENTO ATTIVO  
XXXIII CICLO

COORDINATORE: Prof. P. Monteleone

Curriculum: tecnologie innovative

## SINTESI TESI DI DOTTORATO IN

*“Parodontite e carcinoma del colon-retto: la possibile associazione genetica e patogenetica”*

Tutor:

Chiar.mo Prof. Ludovico Sbordone

Co-Tutor:

Chiar.mo Prof. Vincenzo Pilone

Dottorando:

Dr. Federica Di Spirito

Matricola:

8800900023

*Anno Accademico 2020/2021*

**Base di partenza scientifica e razionale:** Il carcinoma del colon-retto (CRC) è una neoplasia maligna molto comune, caratterizzata da un'incidenza stimata intorno al 9-10% ed una mortalità del circa 8-9% (700.000 morti/anno).

La suscettibilità genetica e/o la familiarità positiva vengono identificate solo nel 10% dei casi di CRC. Fattori di rischio riconosciuti per la neoplasia sono: le malattie infiammatorie croniche intestinali (Inflammatory Bowel Disease - IBD), quali il Morbo di Chron e la Rettocolite Ulcerosa; fattori comportamentali, quali il consumo di alcol e di carni rosse, il fumo di sigaretta e la scarsa attività fisica; alcune condizioni e patologie sistemiche, quali l'obesità e il Diabete Mellito di tipo II, correlate all'infiammazione sistemica. Quest'ultima, infatti, potrebbe rivestire un ruolo determinante nella cancerogenesi del colon-retto, ed essere il collegamento etio-patogenetico tra il CRC, da un lato, e obesità, IBD e malattia parodontale, dall'altro lato.

La malattia parodontale è una patologia infiammatoria cronica multifattoriale caratterizzata dalla distruzione dei tessuti di supporto del dente, fino alla perdita dentaria.

Crescenti evidenze scientifiche correlano la malattia parodontale sia a condizioni e patologie infiammatorie sistemiche, quali Aterosclerosi, Artrite Reumatoide e IBD, sia a neoplasie maligne di prostata, mammella, polmoni, pancreas, reni e colon-retto.

La parodontite è stata associata ad un aumentato rischio di sviluppo carcinoma del CRC e ad aumentata mortalità correlata allo stesso. I meccanismi alla base di tali correlazioni non sono stati ancora chiariti e sembrerebbero attribuibili sia all'incremento dei mediatori dell'infiammazione e dei fattori carcinogeni, sia all'effetto diretto ed indiretto dei fattori di virulenza dei patogeni parodontali. In aggiunta, similmente all'etiopatogenesi del CRC, il ruolo dei fattori genetici è stato dimostrato anche nel determinismo della parodontite, supportando l'ipotesi di una possibile associazione genica tra i due disordini.

**Obiettivi:** Gli obiettivi del presente studio sperimentale in silico sono stati: identificare il set di geni potenzialmente coinvolti nella patogenesi sia del carcinoma del colon-retto sia della malattia parodontale, per valutare l'esistenza di un'associazione genica tra i disordini; identificare i geni considerati predominanti in tale associazione e, per questo motivo, definiti geni leader; determinare i possibili meccanismi patogenetici correlati ai prodotti dei geni leader.

**Metodi:** È stata condotta un'analisi bioinformatica multi-step (Gene clustering analysis), mediante il Leader genes approach, al fine di identificare i geni coinvolti nell'associazione tra parodontite e CRC, di classificarli in ordine gerarchico di predominanza nel fenomeno investigato e di evidenziare i geni leader nell'associazione.

È stata successivamente effettuata una revisione della letteratura per caratterizzare i prodotti dei geni leader, determinandone la principale funzione ed il coinvolgimento nei processi biologici, il ruolo nell'etiopatogenesi della parodontite e del CRC, ed i possibili meccanismi patogenetici alla base dell'associazione tra i disordini.

**Risultati:** Il set finale di geni coinvolti nell'eziopatogenesi della parodontite e del CRC è risultato composto da 137 geni. Di questi, 83 geni sono risultati coinvolti nella associazione genica tra parodontite e CRC e 12 sono stati identificati quali geni leader. La caratterizzazione di geni leader ha rivelato il loro coinvolgimento in molteplici processi biologici, quali la proliferazione e differenziazione cellulare (ad es. FOS), la segnalazione cellulare (ad es. CTNNB1, CBL, GRB2, PIK3CA, PIK3R1), i processi immuno-infiammatori (ad es. IL1B, IL4, IL6, IL10) ed alcuni pathway trascrizionali (ad es. JUN, RELA). Il ruolo dei geni leader nella patogenesi della parodontite e del CRC ha evidenziato che i prodotti dei 12 geni leader sono implicati dal punto di vista patogenetico nella regolazione del ciclo cellulare e nella risposta immune infiammatoria.

**Discussione:** I geni leader FOS, JUN, PIK3CA, PIK3R1, CTNNB1 e GRB2, coinvolti nel controllo del ciclo cellulare, potrebbero, se sregolati, alterare l'omeostasi cellulare sia nel tessuto intestinale sia nei tessuti parodontali, promuovendo la proliferazione delle cellule del colon e la loro trasformazione in senso maligno, da una parte, e l'insorgenza e la progressione della parodontite, dall'altra.

I geni leader IL1B, IL10, IL6, IL4, CBL e RELA, coinvolti nella risposta immuno-infiammatoria, potrebbero essere alla base dell'associazione bidirezionale tra i disordini.

In particolare, le citochine rilasciate nei tessuti parodontali infiammati, unitamente ai microrganismi orali e parodontali e alle loro tossine, potrebbero avere accesso alla circolazione sistemica, determinare l'infiammazione sistemica ed, in questo modo, influenzare il decorso clinico di molteplici malattie infiammatorie sistemiche. Da questo punto di vista, le citochine parodontali potrebbero costituire il link patogenetico tra la parodontite e molte malattie sistemiche, incluse le IBD, riconosciute quali fattori di rischio per lo sviluppo del cancro del colon retto, ed il CRC stesso. E' ben noto, infatti, che le IBD abbiano manifestazioni orali, quali la Piodontite Vegetante e la Stomatite Aftosa, e che i soggetti affetti da Morbo di Crohn abbiano un maggior rischio di sviluppo della parodontite ed un'aumentata severità della stessa, rispetto ai soggetti non affetti da IBD. Le citochine parodontali potrebbero influenzare la trasformazione neoplastica delle cellule coliche infiammate nei soggetti affetti da IBD, promuovendo il carcinoma del colon-retto. In aggiunta molteplici evidenze supportano l'ipotesi che alcuni patogeni orali, principalmente il *Fusobacterium nucleatum*, potrebbero essere correlati alle IBD ed al CRC. Il *Fusobacterium nucleatum* di origine orale, infatti, caratterizzato dalla adesina FadA (Fusobacterium adhesin A), avrebbe la capacità di legare E-caderine sulle cellule epiteliali e sulle cellule coliche, attivando la trascrizione degli oncogeni regolati dalla b-catenina, ed, in questo modo, di stimolare la crescita delle cellule coliche neoplastiche.

D'altro canto, le citochine prodotte dalle stesse cellule tumorali del CRC, oltre a favorire la progressione e l'invasione delle cellule coliche a fenotipo maligno, potrebbero, come accade per le citochine rilasciate nei soggetti diabetici,

influenzare negativamente la genesi e la progressione della parodontite, modificando la risposta immuno-infiammatoria nei tessuti parodontali.

Tali risultati supportano l'esistenza di un'associazione genica tra parodontite e CRC e supportano l'ipotesi che la deregolazione del ciclo cellulare e l'alterazione della risposta immuno-infiammatoria potrebbero costituire i meccanismi patogenetici alla base di tale associazione.

**Conclusioni:** I risultati presentati, ottenuti mediante studio sperimentale condotto in silico, richiedono ulteriore validazione ad opera di studi più ampi e caratterizzati da maggiore evidenza scientifica, offrendo, nondimeno, dati preliminari rilevanti per future ricerche ed applicazioni cliniche. Lo studio e la validazione dell'associazione genica e patogenetica tra parodontite e carcinoma CRC potrebbe, infatti, spianare la strada a future strategie di preventive e terapeutiche del CRC. In particolare, dallo studio è emerso un ruolo centrale delle citochine, sia parodontali sia intestinali, e della correlata infiammazione sistemica, nell'associazione genica e patogenetica tra i disordini, che, se validato, potrebbero raccomandare l'inclusione del management della parodontite nella prevenzione e nella terapia del CRC.

La diagnosi di parodontite nei soggetti affetti da IBD, già considerati ad alto rischio per lo sviluppo di CRC, potrebbe favorire l'identificazione dei soggetti affetti da IBD ad aumentato rischio di trasformazione maligna ed il trattamento parodontale potrebbe essere proposto tra le strategie di prevenzione primaria del CRC, al fine di ridurre infiammazione sistemica e, di conseguenza, l'ambiente infiammatorio pro-carcinogenetico. In questa prospettiva, dal momento che il valore soglia delle citochine parodontali correlato all'infiammazione sistemica non è ancora stato identificato, e poichè il dosaggio qualitativo ed ancor più quello quantitativo delle citochine parodontali potrebbe essere suscettibile di bias, a causa dei farmaci assunti per via orale e per il riscontro occasionale di citochine orali di altra provenienza, e non essere praticabile, il trattamento parodontale dovrebbe essere praticato a tutti i soggetti affetti da IBD.

Inoltre, il trattamento parodontale potrebbe essere proposto anche come strategia preventiva secondaria e terziaria, nei soggetti affetti da carcinoma del colon retto, perché ridurrebbe l'infiammazione nell'ambiente associato al tumore, ed il relativo stimolo alla crescita cellulare neoplastica, riducendo la disseminazione sistemica delle tossine e dei patogeni parodontali, e specialmente del *Fusobacterium nucleatum*, capace di promuovere la trasformazione maligna delle cellule coliche e la crescita delle cellule neoplastiche.