Bactérias intestinais x câncer colorretal

Biologia & Ciências

Enviado por: simonesinara@seed.pr.gov.br

Postado em:02/04/2019

.

Bactérias do intestino podem ser usadas para prever ocorrência de câncer colorretal Por Maria Fernanda Ziegler - Agência FAPESP O microbioma, conjunto de microrganismos presentes no intestino, pode ser usado para prever a ocorrência do câncer colorretal – o segundo tipo de tumor mais frequente em mulheres e o terceiro entre os homens. Uma pesquisa feita por uma equipe internacional, com participação brasileira, identificou padrões no microbioma intestinal – que independem da cultura alimentar das populações estudadas – e detectou associação entre alterações nesse padrão e a ocorrência de câncer colorretal. A descoberta abre caminho para o desenvolvimento de exames não invasivos capazes de prever a ocorrência da doença. O estudo, publicado na revista Nature Medicine, tem como primeiro autor Andrew Maltez Thomas, doutor em Bioinformática pela Universidade de São Paulo (USP). Os pesquisadores combinaram análise de metagenômica, bioinformática e aprendizagem de máquina (com uso de inteligência artificial) para correlacionar a ocorrência do câncer colorretal com dados do microbioma de 969 pessoas da Alemanha, França, Itália, China, Japão, Canadá e Estados Unidos. Trata-se de um dos maiores e mais variados estudos sobre o tema. Os resultados não só estabelecem conjuntos de microrganismos associados ao câncer colorretal em todas as populações estudadas, mas também indicam assinaturas no metabolismo microbiano (padrão de metabólitos produzidos pelos microrganismos) que também têm poder de prever a ocorrência da doença. A análise rendeu ainda outros dois achados importantes. Um deles se refere a maior prevalência de bactérias comumente encontradas na boca e nas vias aéreas no intestino de pacientes com câncer colorretal. A outra descoberta indica a associação entre a doença e a presença de uma enzima microbiana que degrada a colina, um nutriente que faz parte do complexo B de vitaminas. No estudo, pacientes com câncer colorretal apresentaram maior presença de bactérias da espécie Fusobacterium nucleatum em comparação com indivíduos saudáveis. Essa bactéria normalmente habita regiões da boca. Era esperado, até então, que o ambiente ácido do estômago fosse fatal para tais microrganismos. “Há um aporte maior de espécies orais indo para o intestino em pacientes com câncer colorretal. Talvez essa migração cause inflamações no intestino, originando o tumor. No entanto, não sabemos ainda o real motivo de elas se transportarem para o intestino. Sabemos apenas que há uma associação entre a sua presença no intestino e o câncer colorretal. É algo que ainda precisa ser melhor entendido”, disse Thomas. A detecção de maior abundância do gene da enzima microbiana colina-trimetil-liase (cutC) nas amostras fecais dos pacientes com câncer mostra uma possível ligação entre a microbiota e os resultados de estudos anteriores sobre a relação da doença com uma alimentação rica em gordura. “Essa enzima degrada a colina, metabólito presente em dietas com altas concentrações de carne vermelha e de outros alimentos gordurosos. Após degradar a colina ela libera acetaldeído, uma conhecida substância carcinogênica”, disse Thomas. No estudo, os pesquisadores analisaram dados sobre a composição e a abundância de todas as bactérias encontradas nas 969 amostras fecais. Para obter um método de análise mais simples, que possa ser usado amplamente em clínicas e hospitais, os pesquisadores conseguiram selecionar as bactérias com maior peso na análise. “Com 16

espécies, obtivemos resultados comparáveis às análises feitas com todas as espécies. É um passo, portanto, na direção de se ter uma ferramenta diagnóstica simples, sem precisar sequenciar toda a microbiota e sem deixar de ter a precisão necessária”, disse Thomas. Causa ou consequência A relação entre microbiota do intestino e saúde humana é uma área de pesquisa que tem crescido, sobretudo nos últimos 10 anos. O novo estudo, no entanto, segue um conceito inovador de utilização de bactérias como marcadores de desenvolvimento de uma doença. “O mais comum é buscar marcadores associados diretamente a células tumorais. Em nosso trabalho, o conceito é outro. A análise é feita a partir de alterações de um conjunto relativamente pequeno de bactérias dentro de um espectro de centenas de bactérias que estão no intestino e que podem indicar uma doença”, disse Emmanuel Dias-Neto, do Centro Internacional de Pesquisas (Cipe) no A.C.Camargo Cancer Center, também autor do artigo. Com a análise de sequências de DNA obtidas da microbiota é possível descobrir quais bactérias estão presentes na microbiota de cada amostra, além de identificar a quantidade de cada uma das bactérias e variantes do genoma desses microrganismos que podem estar relacionadas com diferentes desfechos – como, por exemplo, a ocorrência ou risco aumentado de câncer colorretal. No entanto, é preciso destacar que o estudo não revelou que uma microbiota alterada causa o câncer colorretal. “Foi detectada uma associação, o que não implica necessariamente uma relação causal. A pergunta que fica é: são essas determinadas bactérias que estão provocando o câncer ou é o câncer que cria um ambiente diferente no duto colorretal e, assim, faz com que certas bactérias sejam favorecidas em relação a outras? Ainda não temos essa resposta, que será fundamental para que os resultados deste artigo possam futuramente ajudar no desenvolvimento de terapias para o tratamento do câncer colorretal”, disse João Carlos Setubal, coordenador do Programa Interunidades de Pós-Graduação em Bioinformática da USP e outro autor do artigo. Setubal e Dias-Neto orientaram o doutorado de Thomas. Análise computacional Segundo os pesquisadores, esta é talvez a maior análise sobre câncer colorretal com dados de amostras fecais e com populações tão diversas. A equipe de pesquisadores analisou os dados de cinco estudos públicos com dados de outros dois estudos realizados pelos pesquisadores na Universidade de Trento. Com as informações obtidas nos sete estudos, foi possível identificar enzimas, bactérias e como a microbiota é capaz de predizer a presença do câncer colorretal. Os dados de outros dois estudos, com mais 200 amostras, foram usados para validar os achados. “O sequenciamento de DNA das amostras – cuja análise exige distinguir entre DNA da microbiota e DNA humano – foi uma forma de identificar e quantificar as espécies de microrganismos e seus genes presentes nessas amostras. Extraímos o DNA das amostras fecais e o sequenciamos. Depois, com métodos computacionais, analisamos os dados. Conseguimos identificar e quantificar quais espécies estavam presentes e qual era a abundância dos genes”, disse Thomas. Por serem dados oriundos de estudos diferentes, os pesquisadores usaram métodos estatísticos sofisticados para analisá-los em conjunto. “Empregamos análises estatísticas que são usadas para fazer meta-análise, e também foram utilizadas técnicas de aprendizado de máquina para compreendermos o quão preditivos são os resultados”, disse Thomas. Além de validar os dados, o grupo de Nicola Segata, da Universidade de Trento e líder do projeto, teve seus resultados reforçados por outro estudo realizado no European Molecular Biology Laboratory (EMBL), com sede na Alemanha. Os cientistas do EMBL também estudaram a relação entre microbioma e câncer e tiveram artigo publicado na mesma edição da Nature Medicine. “Ao longo da preparação dos artigos, trocamos dados e informações com o outro grupo, numa parceria que se mostrou muito importante para reforçar nossos achados. Apesar de usarmos técnicas de aprendizagem de máquina e métodos estatísticos diferentes chegamos ao mesmo resultado: que o microbioma intestinal é capaz de predizer a presença de câncer colorretal em diferentes populações e estudos”, disse Thomas. O artigo Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation, de Andrew

Maltez Thomas, Paolo Manghi, Francesco Asnicar, Edoardo Pasolli, Federica Armanini, Moreno Zolfo, Francesco Beghini, Serena Manara, Nicolai Karcher, Chiara Pozzi, Sara Gandini, Davide Serrano, Sonia Tarallo, Antonio Francavilla, Gaetano Gallo, Mario Trompetto, Giulio Ferrero, Sayaka Mizutani, Hirotsugu Shiroma, Satoshi Shiba, Tatsuhiro Shibata, Shinichi Yachida, Takuji Yamada, Jakob Wirbel, Petra Schrotz-King, Cornelia M. Ulrich, Hermann Brenner, Manimozhiyan Arumugam, Peer Bork, Georg Zeller, Francesca Cordero, Emmanuel Dias-Neto, João Carlos Setubal, Adrian Tett, Barbara Pardini, Maria Rescigno, Levi Waldron, Alessio Naccarati & Nicola Segata, pode ser lido em: www.nature.com/articles/s41591-019-0405-7. Esta notícia foi publicada em 01/04/19 no site agencia.fapesp.br. Todas as informações são de responsabilidade do autor.