



PharmExtracta®

Newsletter GINECOLOGIA & OSTETRICIA n. 5 - Luglio 2020

Gent.ma Dottoressa, Egr. Dottore,

ormai la comunità scientifica ha accertato che il cancro cervicale è causato dalla **persistenza** di **Papillomavirus umano ad alto rischio** ma che la sola infezione non è sufficiente per il suo sviluppo.

A tal proposito le proponiamo **un interessante studio**, pubblicato su PlosOne nel 2016, che analizza il profilo del microbiota cervicale e delle citochine coinvolte nelle varie fasi del cancro cervicale, *Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study*, con il fine di capire come questi fattori, microbiota vaginale e stato immunitario, siano associati, secondo una diagnosi istopatologica, ad ogni stadio della storia naturale del cancro.

[LINK ALLO STUDIO](#)

CRISPACT, *Lactobacillus crispatus* M247, è la nostra proposta probiotica in **MONOTERAPIA come FIRST LINE** in tutti i casi di **positività all'HPV DNA test e al Pap-test prima dell'instaurarsi della lesione** mentre **PAPION**, estratto del micelio di Shiitake titolato in AHCC (Active Hexsose Correlated Compound), è indicato **in ADD-ON a CRISPACT** nelle **donne con HPV persistente**.

Fiduciosi del suo continuo sostegno, la salutiamo cordialmente



**PREVENZIONE
diagnostica
e trattamento
della patologia
pretumorale
HPV-correlata**

Crispact e Papion

nella gestione

in sicurezza

della donna con HPV

Lo studio in esame ha analizzato il profilo del microbiota cervicale e delle citochine coinvolte nelle fasi del cancro cervicale di donne, dai 22 ai 61 anni, con:

- HPV negativo e colposcopia nella norma (NCL) come controllo
- HPV positivo e colposcopia nella norma
- HPV positivo e nuova diagnosi di lesioni intraepiteliali squamose (SIL)
- HPV positivo e carcinoma cervicale (CC).

La persistenza di Papillomavirus umano ad alto rischio (HR-HPV), oltre ai noti fattori di rischio come fumo di sigaretta, partner sessuali, alimentazioni e cattive abitudini, non è sufficiente per lo sviluppo del cancro alla cervice.

Oggi la comunità scientifica ritiene che altri due fattori siano fondamentali per la progressione della malattia: natura del microbiota vaginale e stato immunitario della paziente. La maggior parte delle donne con HR-HPV, infatti, non sviluppa il cancro poiché ha un'adeguata risposta immunitaria che è in grado di controllare l'infezione e prevenirne la progressione verso una lesione precancerosa¹.

Il microbiota vaginale è oggi considerato un co-fattore del rischio di lesione da HPV² e nello specifico molti studi hanno identificato in alcune specie batteriche, come *Chlamydia trachomatis* e *Fusobacterium* spp, un importante ruolo pro-oncogeno.³⁻⁶

La presenza di lattobacilli favorisce un pH vaginale acido (<4.5).

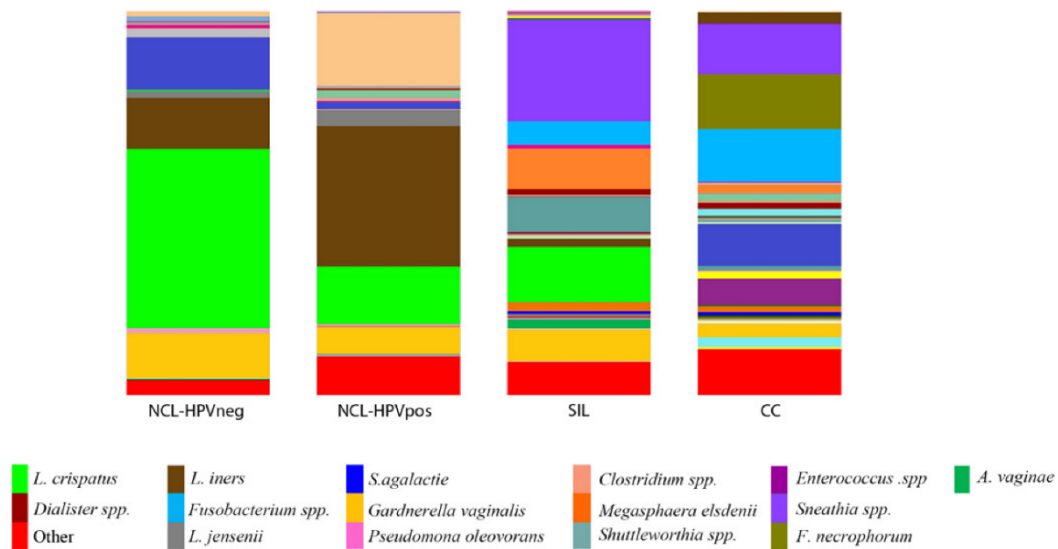
Però se i lattobacilli diminuiscono lasciando spazio ai patogeni, il pH aumenta e l'intero microambiente non risulta più protetto e protettivo verso l'infezione persistente da HPV. Tali modifiche cervicali e vaginali portano ad un aumento delle citochine pro-infiammatorie che causa uno stato di immunosoppressione locale, creando il presupposto per le lesioni di basso grado che evolveranno a lesioni di alto grado ed infine a cancro alla cervice. La presenza di citochine pro-infiammatorie favorisce la persistenza dell'HPV.

I risultati dello studio in questione mostrano come **donne HPV-negative e senza lesioni** abbiano un microbiota vaginale ricco di *Lactobacillus crispatus*, CST I, la biodiversità ridotta e, quindi, eubiosi vaginale.

Le donne con HPV positivo e colposcopia normale hanno un crollo di *L. crispatus* e una presenza maggiore di *Lactobacillus iners*, *Pseudomonas* e *Clostridium* spp.

Nelle donne con lesioni intraepiteliali squamose (SIL) si ha riduzione significativa di tutte le specie lattobacillari con un aumento della biodiversità a favore delle specie patogene quali *Megapshaera* e *Sneathia* spp., e un inizio di presenza anche di *Fusobacterium* spp.

Nelle donne con cancro alla cervice i lattobacilli sono quasi del tutto assenti, la biodiversità è molto ampia e prendono il sopravvento patogeni come *Fusobacterium* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus* spp., etc.

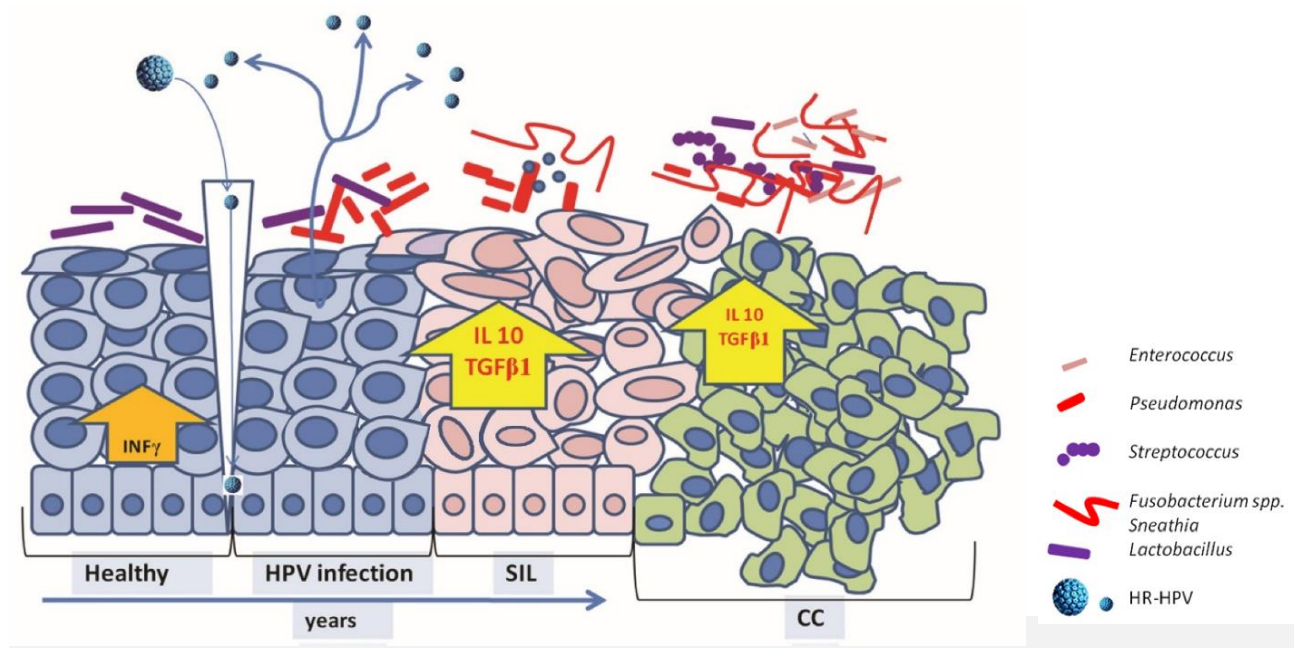


Anche l'espressione delle citochine era differente nelle varie fasi dell'evoluzione del CC.

I ricercatori hanno osservato che nelle donne con HPV negativo ed epitelio normale oltre l'abbondanza di *L. crispatus* c'è anche una buona produzione di IFN-gamma, a dimostrazione di un'attività contro gli agenti virali.

Le donne con HPV positivo e senza lesioni e le donne con SIL avevano un aumento delle interleuchine pro-infiammatorie, in particolare IL-4 e IL-10.

Altro fattore che caratterizza le lesioni e il cancro alla cervice è l'aumento di TGF- β , citochina immunosoppressiva che inibisce le cellule T citotossiche e la produzione di IFN-gamma. Il suo aumento promuove la proliferazione cellulare favorendo la progressione delle cellule tumorali.



- Le **donne con HPV negativo ed epitelio** sano hanno una forte dominanza di *Lactobacillus crispatus* (bassa biodiversità) e una buona concentrazione di IFN-gamma indice di protezione virale.
- **L'HPV riesce ad essere persistente** quando trova un microbiota vaginale instabile con un'alta biodiversità, una scarsa presenza di *Lactobacillus crispatus* e una predominanza di specie patogene quali *Fusobacterium*, *Pseudomonas* e *Streptococcus*.
- Man mano che la persistenza dell'HR-HPV evolve a **lesione** c'è una maggiore disbiosi vaginale e una sempre maggiore presenza di patogeni.
- **L'HPV evolve a SIL e successivamente in CC** non solo perché trova un ambiente favorevole e scarsa presenza lattobacillare ma anche per una concomitante azione pro-infiammatoria e una non adeguata risposta immunitaria, con aumento di IL-4, IL-10 e TGF-β e una riduzione di IFN-gamma.

Per queste ragioni possiamo identificare due terapie per le donne con HPV test positivo o Pap-test positivo: la prima con CRISPACT® - *L. crispatus* M247 - che ha il compito di rendere eubiotico il microbiota vaginale.

CRISPACT, *Lactobacillus crispatus* M247, è indicato in **MONOTERAPIA come FIRST LINE** in tutti i casi di **positività all'HPV DNA test e al Pap-test** quando il virus è presente nell'epitelio cervicale **prima dell'instaurarsi della lesione**.

Quando l'HPV diventa persistente o quando c'è una lesione SIL, la sola terapia batterica potrebbe non bastare e quindi bisogna agire con un supplemento che abbia attività diretta sull'immunità, innalzando l'IFN-gamma ed aumentando di conseguenza la clearance della paziente con HPV.

PAPION, estratto del micelio di Shiitake titolato in AHCC (Active Hexose Correlated Compound), è indicato **in ADD-ON a CRISPACT** nelle **donne con HPV persistente**.

Ha mostrato in vivo di aumentare i livelli di IFN-gamma, principale citochina antivirale, e di migliorare la risposta dell'immunità aspecifica innalzando i linfociti T citotossici e le cellule Natural Killer.¹³ L'AHCC è utilizzato in oltre 700 ospedali in Giappone e oggetto di ricerca in oltre 15 università tra Asia e Stati Uniti.

Nel 2019 il gruppo di ricerca della Professoressa Judith A. Smith del dipartimento di Ostetricia e Scienze Riproduttive del Memorial Hermann Cancer Center di Huston, Texas, ha condotto uno studio testando l'AHCC® in donne affette da HR-HPV persistente da oltre 2 anni e lesione CIN1 o CIN2 (dove la percentuale di clearance è solo del 10%).

[LINK ALLO STUDIO](#)

Le donne hanno assunto 3 g/die di AHCC per 3/6 mesi e i risultati hanno mostrato una **eradicazione dell'HR-HPV nel 67% delle pazienti.**

Si sono confermati anche in queste un aumento dell'IFN-gamma (anti-virale) e una riduzione significativa dell'IFN-B favorendo la clearance virale dell'HPV.

PAPION in ADD-ON a CRISPACT nelle **donne con HPV persistente rappresenta una valida soluzione migliorando in questo modo sia l'eubiosi vaginale che l'assetto immunitario.**

Bibliografia

1. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, Koutsky LA, Garland SM, Leodolter S, et al. Incident cervical HPV infections in young women: transition probabilities for CIN and infection clearance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20, 287–296. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0791 PMID: 21300618
2. Guijon F, Paraskevas M, Rand F, Heywood E, Brunham R, McNicol P. Vaginal microbial flora as a cofactor in the pathogenesis of uterine cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 37:185–191.
3. Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15(3):317–28. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.007 PMID: 24629338
4. Dejea CM, Wick EC, Hechenbleikner EM, White JR, Mark Welch JL, Rossetti BJ, et al. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 23; 111 (51):18321–6. doi: 10.1073/pnas.1406199111 PMID: 25489084
5. Ito Y, Kishishita M, Yanase S. Induction of Epstein-Barr virus antigens in human lymphoblastoid P3HR-1 cells with culture fluid of *Fusobacterium nucleatum*. *Cancer Res* 1980; 40(11):4329–30. PMID:6258779
6. Han YW. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol* 2015; 23:141–7.
7. Stafford GP, Parker JL, Amabebe E, Kistler J, Reynolds S, Stern V, Paley M, Anumba DOC. Spontaneous Preterm Birth Is Associated with Differential Expression of Vaginal Metabolites by Lactobacilli-Dominated Micro_ora. *Front Physiol.* 2017 Aug 23;8:615.
8. Aldunate M, Tyssen D, Johnson A, Zakir T, Sonza S, Moench T, Cone R, Tachedjian G. Vaginal concentrations of lactic acid potentially inactivate HIV. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(9):2015-25.
9. Aldunate M, Srbinovski D, Hearps AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, Cone RA, Tachedjian G. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol.* 2015; 6(1):164.
10. Francesco Di Pierro, Alexander Bertuccioli, Daniela Cattivelli, Sara Soldi, Marina Elli. *Lactobacillus crispatus* M247: a possible tool to counteract CST IV. *Nutrafoods* (2018) 17:169-172
11. Vitali B, Cruciani F, Picone G, Parolin C, Donders G, Laghi L. Vaginal microbiome and metabolome highlight speci_c signatures of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(12):2367-76.
12. Tamarelle J, de Barbeyrac B, Le Hen I, Thiébaud A, Bébéar C, Ravel J, Delarocque-Astagneau E. Vaginal microbiota composition and association with prevalent *Chlamydia trachomatis* infection: a cross-sectional study of young women attending a STI clinic in France. *Sex Transm Infect.* 2018;94(8):616-618.
13. Olamigoke L. et al., AHCC Activation and Selection of Human Lymphocytes via Genotypic and Phenotypic Changes to an Adherent Cell Type: A Possible Novel Mechanism of T Cell Activation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2015