



Tumori mammari: il ruolo del microbiota nella modulazione degli effetti collaterali da inibitori dell'aromatasi

Focus su osteoporosi e dolori articolari

Dott. M. Cazzaniga

Gli inibitori dell'aromatasi (AIs), bloccando l'azione dell'enzima aromatasi, riducono la produzione ed i livelli di estrogeni in circolo diventando la prima scelta nelle donne con K mammario ER+ ma causano effetti collaterali che spingono la paziente ad interrompere o ad essere discontinua nella terapia. I dolori articolari ed il fenomeno di osteoporosi sono effetti collaterali dovuti alla carenza di estrogeni tipica di queste pazienti e, solo recentemente, vengono attribuiti anche ad una errata modulazione del microbiota intestinale.

La carenza estrogenica, fisiologica o iatrogena, ha un effetto diretto sulle patologie osteoarticolari in quanto questi tessuti sono ricchi dei recettori per questo ormone e, quando attivati, svolgono un'azione protettiva.

Per quanto riguarda il microbiota intestinale, diversi studi dimostrano come nelle donne con osteopenia si verifichi una riduzione della biodiversità ed un aumento di batteri Gram-negativi. Nello studio *Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis* si dimostra che nelle donne in post-menopausa con osteopenia, rispetto alle sane in post-menopausa, una crescita dei γ -proteobatteri responsabili dell'infiammazione LPS-mediata.

Una maggiore presenza di LPS da Gram-negativi, associata ad una carenza di estrogeni, permette agli LPS di penetrare a livello sistemico generando una risposta infiammatoria anche a carico del sistema scheletrico. Questo lipide di membrana aumenta anche il pH intestinale rendendo l'assorbimento del calcio meno efficiente, come dimostrato nello studio *The role of gut microbiota in bone homeostasis*.

I dolori articolari da terapia antitumorale, che genera una riduzione degli estrogeni, sono dovuti ad uno stato infiammatorio. Quando manca l'estrogeno si attivano pathway infiammatori che aumentano la produzione di citochine pro-infiammatorie mediante l'attivazione di NF-kB. Anche il microbiota, se presenta una maggiore concentrazione di batteri Gram-negativi, è co-responsabile dell'aumento dello stato infiammatorio, alimentando ulteriormente l'artralgia.

Quali soluzioni sono possibili nelle pazienti con effetti collaterali da terapia con AIs?

Sicuramente in una paziente già sottoposta a stress da farmaco, l'utilizzo di antinfiammatori convenzionali potrebbe non dare una risposta clinica adeguata oppure aumentare gli effetti collaterali gastro-intestinali.

Si rende necessario avere terapie complementari, con comprovata efficacia e privi di effetti collaterali, che possono modulare sia gli aspetti infiammatori che il microbiota riducendo i batteri Gram-negativi.

I risultati clinici più significativi sono stati riscontrati negli studi che hanno valutato in particolare due molecole, la Curcumina e la Boswellia.

La Curcumina, con attività antinfiammatoria per azione sull'NF-kB, inibisce la COX-2 con riduzione significativa delle citochine pro-infiammatorie. Purtroppo questa sostanza è poco assorbita e quindi si dovrebbe preferire una curcumina in fitosoma, meglio se associata alla piperina che ne potenzia l'assorbimento (**ALGOCUR**). Inoltre, la curcumina ha dimostrato nello studio *Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of regulatory T cells* di ridurre in maniera significativa i proteobatteri Gram-negativi e di aumentare la presenza di batteri eubiotici come bifidobatteri e lattobacilli.

La Boswellia serrata, con attività sulla 5-lipossigenasi riduce l'infiammazione secondo un meccanismo diverso rispetto alla curcumina ma, anche in questo caso, si ha un problema di assorbimento risolvibile con il fitosoma.