



ABSTRACT

26/5/2021

## Il ruolo dei lattobacilli nei tumori ginecologici non cervicali. Utilizzo clinico in prevenzione e terapia

Dott. M. Cazzaniga

Anche i distretti extra-vaginali come utero, tube e ovaio hanno un loro specifico microbiota: anche in essi risulta fondamentale la presenza dei lattobacilli per tenere sotto controllo lo sviluppo dei tumori. I lattobacilli (oltre 60 specie) rappresentano la maggior parte dei batteri lattacidi (LAB), quelli capaci cioè di convertire gli zuccheri in acido lattico, proprietà condivisa con i bifidobatteri. I lattobacilli sono molto concentrati a livello vaginale, distretto in cui la bassa biodiversità è indice di salute dei tessuti, a differenza dell'intestino.

La specie che conferisce maggior protezione e stabilità è il *Lactobacillus crispatus*, che identifica il vaginotipo CST-I; la quantità e la qualità dell'acido lattico, la quota di perossido d'idrogeno e di batteriocine prodotti da questa specie lattobacillare sono tra gli elementi più protettivi dalle infezioni batteriche e dall'HPV, e per quest'ultimo anche verso la sua persistenza e le conseguenti lesioni precancerose e tumorali a suo carico. I LAB a livello vaginale e intestinale sono protettivi in generale nei confronti di tutti i tumori, in virtù delle loro attività immunostimolanti, pro-apoptotiche e antiossidanti verso i ROS. Batteri tipicamente coinvolti nello sviluppo di lesioni tumorali al colon, che crescono facilmente se non calmierati dai LAB, sono il *Fusobacterium nucleatum* (adenomi del colon retto) e il *Bacteroides fragilis* (cancro al colon retto); molti studi dimostrano come l'integrazione di lattobacilli e LAB in genere riduca il rischio di sviluppare tumori del colon e favorisca l'efficacia delle terapie.

I microbioti dell'apparato riproduttivo femminile (FRT-Female Reproductive Tract) si suddividono in due categorie: quelli del basso e dell'alto FRT. Quelli dell'alto FRT rappresentano una evoluzione di quelli del basso, ovvero la vagina e la cervice, e solo di recente ne è stata riconosciuta la presenza e la natura. Hanno una biomassa circa 10.000 volte minore e una maggiore biodiversità, in cui la quota lattobacillare, dal 97/100% della vagina, tende a ridursi al 30% nell'endometrio fino all'1,7/2% nelle tube/ovaio. Viene spontaneo domandarsi quanto il tipo di CST e la natura dei microbioti dell'alto FRT possano influenzare l'insorgenza dei tumori ginecologici non cervicali e soprattutto se la modulazione di questi microbioti possa agire come preventivo/favorente la terapia dei tumori dell'alto FRT.

Un lavoro del 2019 su Lancet ha dimostrato per la prima volta un'associazione tra il microbiota cervico-vaginale, lo stato di mutazione BRCA1 e il rischio di cancro ovarico. Lo studio ha considerato un gruppo di donne con cancro ovarico e un altro con la mutazione BRCA; i loro CST sono stati suddivisi in un tipo L (>50% in lattobacilli) e in un tipo O (<50%). La prima cosa osservata è che il tipo O era più rappresentato in menopausa e meno in età fertile, cosa peraltro attesa a causa della mancanza/carenza di spinta estrogenica.

Più interessante è stata invece la correlazione positiva tra tipo O, K ovarico e mutazione, così come il rischio di K ovarico e la presenza della mutazione erano più alti per il tipo O. La conclusione è stata che avere un CST di Tipo O, quindi con meno lattobacilli, era positivamente correlato alla presenza di K ovarico e alla presenza della mutazione BRCA, tanto più se la donna era in età più avanzata. I ricercatori si sono chiesti quindi se l'integrazione di lattobacilli e estrogeni potesse essere preventivo dell'insorgenza di k ovarico, soprattutto in quelle donne con mutazione che non hanno intenzione di operarsi preventivamente.

Un altro studio del 2019 su Scientific Report ha dimostrato che il rapporto *Proteobacteria/Firmicutes* era notevolmente aumentato nelle donne con k ovarico, dove il proteobatterio principalmente aumentato era *Acinetobacter* e il *Firmicutes* diminuiti erano i lattobacilli. Lo stesso si può dire del microbiota endometriale, di recente scoperta, la cui quota lattobacillare è di derivazione intestinale, ematica e ascendente vaginale: molti studi correlano

positivamente la sua quota lattobacillare con una migliore capacità riproduttiva e il buon successo di un impianto embrionale.

Un microbiota intrauterino ricco in lattobacilli è positivamente correlato con un minor rischio di polipi endometriali ma anche di tumori all'endometrio, visto che essi dipendono da batteri di derivazione vaginale pro-infiammatorio (*Atopobium* e *Porphyromonas*) poco rappresentati nei vaginotipi CST-I ricchi in *L.crispatus* e a basso pH. Quindi si può concludere che i lattobacilli, specialmente i *crispatus* del CST-I, possono influenzare insorgenza e prognosi di K ginecologici non cervicali, ma anche influenzare positivamente efficacia e tollerabilità delle terapie oncologiche, che tendono ad alterare in senso negativo la quota lattobacillare, e questo tanto nelle terapie contro k uterini che mammari. Quindi l'integrazione di **CRISPACT**, contenente *L.crispatus* M247, già testato per la sua elevata capacità di orientare il vaginotipo verso lo stato CST-I in donne HPV-positive, sarà utile sia in prevenzione che in terapia dei tumori, tanto di quelli cervicali che di quelli non cervicali.