



Abstract

22/6/2021

## Il ruolo dei bifidobatteri nella prevenzione e terapia dei tumori ginecologici. Focus su K mammario e K endometriale

Dott. M. Cazzaniga

Le cellule umane tumorali non sono più riconosciute come cellule self in quanto le modifiche che subiscono fanno sì che sulla loro superficie si esprimano proteine antigeniche che vengono riconosciute dall'immunità innata come pericolose e dunque da eliminare. È stato dimostrato che i soggetti oncologici con un sistema linfocitario attivo avevano una progressione più lenta del tumore, rispondevano meglio alla chemio-terapia e il loro tempo di sopravvivenza era aumentato. Tuttavia, l'evidenza che i tumori si verificano anche nei soggetti immunocompetenti rivela che le risposte immunitarie contro le cellule tumorali sono spesso deboli e possono essere facilmente soverchiate da neoplasie in rapida espansione, usando complessi meccanismi di elusione e soppressione del SI in particolare sfruttando i cosiddetti CHECKPOINTS immunitari, cioè i regolatori delle vie di segnalazione responsabili della tolleranza immunologica. Le cellule tumorali, quindi, sfruttano un sistema di difesa in loro favore. Gli inibitori dei checkpoint immunitari (CPI-checkpoint inhibitor) sono quindi la nuova frontiera dei farmaci per l'onco-immunoterapia. Tra i tumori più responsivi ai CPI ci sono quelli a carico della mammella, dell'ovaio, della cervice e dell'endometrio, anche in stati avanzati o metastatici, utilizzabili pure in combinazione con le terapie tradizionali per favorire la cura, come dimostrato in vari studi e review. L'aumento di concentrazione dei linfociti all'interno della massa tumorale, indotto dai CPI, comporta l'aumento della massa stessa del tumore ma questo, a differenza delle chemio/radioterapie, è indice di una risposta positiva all'immunoterapia (pseudoprogressione).

### **Che ruolo svolge il microbiota in questo contesto?**

Che l'immunoterapia funzioni meglio in relazione ad un microbiota in equilibrio è stato dimostrato da una recentissima metanalisi, in corso di pubblicazione, in cui si è visto che vari pazienti oncologici in terapia antibiotica prima di cominciare l'immunoterapia o anche durante la stessa, presentavano un tasso di mortalità maggiore di chi non aveva assunto antibiotici. Uno studio del 2017 ha dimostrato che dietro ad una mancata efficacia dell'immunoterapia sottostava una carenza proprio di *Bifidobacterium* spp nel microbiota intestinale dei soggetti in cura. Anche all'*Akkermansia* viene attribuito un ruolo positivo, mentre alla presenza di *H.pylori*, HBV, HCV, HPV e EBV sono associati effetti limitativi sull'azione dei CPI in quanto stimolano l'espressione delle proteine checkpoint. I bifidobatteri hanno diverse modalità di interazione col SI; lo fanno in modo diretto, attraverso strutture extra-cellulari, oppure in modo indiretto, attraverso la produzione di sostanze come gli acidi grassi a corta catena (SCFA), in particolare il butirrato, già noto per favorire la tenuta delle giunzioni serrate epiteliali e aumentare l'effetto barriera intestinale, ma in grado anche di attivare le cellule dendritiche e i macrofagi. Questi lavori dimostrano che è conveniente integrare probiotici contenenti bifidobatteri e altri ceppi in grado di contrastare la crescita di patogeni, con le terapie a base di CPI, come è già stato dimostrato da dati clinici pubblicati anche su Science. In conclusione, l'integrazione con bifidobatteri diventa fondamentale sia come prevenzione dello sviluppo dei tumori che come coadiuvante terapeutico insieme ai farmaci immunoterapici come i CPI.