



## Il microbiota e il tumore della prostata.

### Correlazioni e possibilità d'intervento

Dott. M. Cazzaniga

Il tumore alla prostata (KP) è quello a maggior incidenza (18%) e il terzo come mortalità (8%) tra i tumori che colpiscono il sesso maschile. L'incidenza di questo tumore, fortemente ormono-dipendente, correla positivamente con l'età (< 50 anni), con i livelli circolanti di testosterone e IGF, con una dieta ricca di grassi e dunque con l'obesità, con l'abitudine al fumo e la massa corporea, l'etnia africana ne sono la storia familiare e la genetica.

Il KP è fortemente dipendente dalla stimolazione degli ormoni androgenici, che fisiologicamente regolano proliferazione, differenziazione, angiogenesi e apoptosi delle cellule prostatiche. Le patologie che interessano la prostata sono numerose: a grandi linee, in ordine di gravità, partono dalla prostatite acuta o cronica, per passare poi alla iperplasia prostatica benigna (BPH) da cui discendono anche le calcolosi prostatiche, alla neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN), fino al carcinoma prostatico (KP).

Le opzioni terapeutiche sono numerose: la prostatectomia radicale, la radioterapia, la brachiterapia e l'ormonoterapia, che comprende sia l'ablazione testicolare (l'equivalente dell'ovariectomia femminile) che l'uso di farmaci bloccanti l'attività testosteronica come l'LHRH e gli antiandrogeni.

Negli anziani si opziona anche la vigile attesa e, nei più giovani, la sorveglianza attiva.

*Esiste un microbiota prostatico? Se esiste, come si relaziona con il KP?*

In realtà, la genesi di un KP è influenzata dalla disbiosi di vari microbioti: quello orale, intestinale, urinario e cutaneo.

Riguardo il microbiota orale, la compresenza in un paziente di parodontite e prostatite moderate/severe è associata ad un livello di antigene specifico prostatico (PSA) >4 ng/ml, indice di infiammazione severa e malignità.

Un altro studio ha messo in relazione il microbiota orale con quello del fluido prostatico di soggetti con parodontite e BPH, rilevando la presenza di alcuni particolari patogeni potenziali sia nella placca sub-gengivale che nel fluido prostatico.

Lo stesso è stato osservato col *Propionibacterium acnes*, tipico batterio cutaneo, che è stato rilevato nei tessuti tumorali prostatici di soggetti prostatectomizzati, e si è potuto dimostrare che la sua presenza, le infezioni che esso induce a livello intraepiteliale prostatico e l'infiammazione che ne consegue (<NFkB, IL6 e IL8) lo correlano positivamente con lo sviluppo di un KP.

Rispetto alla disbiosi intestinale, il collegamento con il KP è sempre mediato dai disordini metabolici come l'obesità e il DMT2, l'insulino-resistenza e tutte le condizioni che inducono stati infiammatori sistemici. Tra l'altro, l'eccesso di tessuto adiposo, specie se in sede viscerale, ha effetti soppressivi sulle corrette risposte immunitarie e quindi riduce la capacità di rallentare la genesi e la progressione del KP.

La prostata inoltre è ricca di aromatasi, enzima in grado di trasformare il testosterone in estradiolo, cioè in estrogeni ed esprime anche recettori alfa (stimolatori del KP) e beta-estrogenici (inibitori del KP); tutto ciò ha condotto i ricercatori a riconoscere un ruolo sottostimato degli estrogeni tra i fattori favorevoli al KP.

Un microbiota intestinale disbiotico è anche in grado di modificare l'estroboloma, cioè il corretto metabolismo estrogenico. In particolare, alcuni batteri colonici esprimono attività beta-glucuronidasi, che permette di deconiugare gli estrogeni altrimenti destinati dai citocromi epatici all'eliminazione: in questo modo gli estrogeni tornano liberi e possono essere riassorbiti dalla mucosa intestinale, tornando così nel circolo ematico (circolo enteroepatico degli ormoni).

Infine, anche il microbiota genito-urinario influenza il KP, specie se la sua disbiosi induce frequenti stati infettivi ed infiammatori delle vie urinarie. Il microbiota urinario maschile, rispetto a quello femminile, ha una più bassa alfa-diversità ed è dominato soprattutto da *Corynebacterium*,

*Staphylococcus* e *Streptococcus*, tendendo anch'esso a modificarsi con l'età. Quando tende alla disbiosi, come in soggetti con MST, si arricchisce di *Prevotella* e *Sneathia*, ma anche in *Atopobium*, *Megapshera* e *Mycoplasma*, gli stessi presenti nelle donne con vaginiti batteriche. Tutto quello che rileviamo a livello urinario si trasferisce tal quale alla prostata.

In definitiva non è ancora ben chiaro se esista davvero un microbiota specifico della prostata; gli studi fin qui realizzati affermano che non si possa parlare di un microbiota commensale prostatico ma che le presenze batteriche si rilevino solo nella prostata colpita da patologia. Questo potrebbe dipendere dal fatto che il fluido prostatico è molto ricco di elementi antimicrobici, come lo zinco, la lattoferrina, le defensine e i citrati e altro.

Se le presenze microbiche nella prostata compaiono solo come conseguenza di infiammazioni o infezioni collegate alla genesi di un KP, allora sarà possibile definire una signature microbica caratteristica e predittiva di un KP.

Uno studio del 2019 è riuscito a rilevare le firme sia microbiche che virali predittive sia della presenza che del livello di gravità di un KP; nel KP si osserva un 70% di Gram-negativi e anche una forte componente di virus tumorigenici come *Herpesvirus* e *Papillomavirus* (41%) e di virus associati ad infezioni respiratorie (41%).

Una buona percentuale di *Papillomavirus* era rappresentata da HPV 18 e 16, quelli a più alto rischio per lo sviluppo dei tumori.

Vediamo quindi come potremmo intervenire su tutti questi fattori di rischio con la probiotica e la nutraceutica.

Qualche dato interessante lo si è già avuto nei topi con la berberina, che appare molto efficace sia come preventivo che nella proliferazione del KP. Ha dimostrato attività antagonista (per degradazione) sul recettore androgenico che ha potenziato l'attività dei farmaci antiandrogeni. La berberina ha dimostrato anche riduzione degli effetti collaterali delle terapie con LHRH (deprivazione androgenica), nei quali compare una sindrome metabolica su cui la berberina lavora molto efficacemente, sia sui parametri lipidici che glucidici.