

La review del 2021 [Probiotics in Cancer](#) fa il punto sugli aspetti di efficacia e sicurezza dell'integrazione probiotica in oncologia.

Batteri probiotici e loro metaboliti

Gli studi analizzati nella review hanno confermato che i probiotici possono esercitare un'ampia varietà di effetti benefici sull'ospite. Anche i metaboliti secreti dai probiotici, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), e tra questi in particolare il butirrato a livello intestinale, nonché l'acido lattico a livello urogenitale, svolgono un ruolo significativo nel mantenere una flora intestinale sana e sostenere un sistema immunitario reattivo.

Effetti non-specifici dei probiotici sull'organismo umano

Riguardo gli effetti non specifici, è stato scoperto che l'integrazione con probiotici può aumentare il conteggio dei ceppi batterici negli adulti sani, favorendo così la biodiversità e la varietà nella composizione del microbiota intestinale.

I probiotici regolano il citoscheletro delle cellule epiteliali intestinali, stabilizzando la barriera mucosa e promuovendo la secrezione di mucina per prevenire la colonizzazione di agenti patogeni.

Possono anche indurre l'espressione e la distribuzione delle proteine costituenti le giunzioni serrate, prevenendo così i danni alla struttura epiteliale e il conseguente l'aumento della permeabilità intestinale.

I probiotici sono anche in grado di ripristinare la resistenza transepiteliale anomala causata dal lipopolisaccaride patogeno (LPS), riducendo così la risposta infiammatoria e l'eccessiva apoptosi. Inoltre, alcuni ceppi probiotici regolano la polarizzazione delle cellule T helper 17 (Th17) e inducono efficacemente la secrezione di IL-17 α , che innesca i linfociti innati di tipo 3 (ILC3) per produrre IL-22, citochina chiave per la difesa immunitaria che svolge un ruolo importante nel mantenimento dell'omeostasi intestinale e nella promozione della guarigione e della rigenerazione dei tessuti.

Altro importante effetto non-specifico è poi l'inibizione della colonizzazione degli agenti patogeni, attuata sia attraverso una competizione per l'occupazione dello spazio fisico sulle mucose sia rispetto alla disponibilità dei nutrienti. A quest'ultimo dato si collega l'altro meccanismo antagonista, quello relativo alla produzione degli SCFA, generati a partire dai carboidrati non digeriti soprattutto nel colon.

Tali SCFA, principalmente acido acetico, acido propionico e acido butirrico, essendo appunto acidi riducono il pH del microambiente mucosale; rispetto ai patogeni, i probiotici sono più facilmente in grado di adattarsi ad ambienti a basso pH e quindi avranno un tasso di sopravvivenza migliore, antagonizzando ulteriormente l'adesione dei patogeni e il loro trasferimento ad altri distretti corporei.

Specifici effetti fisiologici immunoregolatori e antinfiammatori dei probiotici

Il principale di questi effetti è la regolazione immunitaria: i probiotici possono regolare l'immunità umorale, l'immunità innata e l'immunità cellulare attraverso meccanismi distinti.

Dopo che i probiotici sono entrati in contatto con le cellule epiteliali intestinali, le cellule dendritiche ospiti (DC) riconoscono accuratamente le superfici probiotiche e le molecole effettrici attraverso i recettori di riconoscimento dei pattern, distinguendole da quelle dei patogeni, e quindi presentano antigeni alle cellule T regolatorie (T-reg) dopo l'opportuna elaborazione. L'aumento del numero di T-reg favorisce la trasformazione delle classi di anticorpi delle cellule B e la secrezione di grandi quantità di IgA secretorie (sIgA).

Studi recenti hanno dimostrato che la produzione di sIgA è regolata anche dai recettori degli acidi grassi liberi accoppiati alla proteina-G (GPR); gli SCFA, legandosi ai GPR, inducono le cellule dendritiche ad esprimere l'acetaldeide deidrogenasi di classe 1A (Aldh1a), che converte la vitamina A in acido retinoide, contribuendo così alla produzione di sIgA. Inoltre, i probiotici attivano i macrofagi per secernere citochine, le quali attivano le cellule natural killer (NK-cell) e le cellule T-citotossiche, che partecipano alla risposta immunitaria contro i patogeni.

L'attivazione del GPR43 (recettore 43 degli acidi grassi liberi accoppiato alla proteina G) da parte degli SCFA causa anche l'attivazione e la secrezione dell'inflammasoma NLRP3 di IL-18, che limita ulteriormente l'invasione dei patogeni.

Riguardo gli effetti antinfiammatori, il ruolo dei probiotici nella risposta antinfiammatoria è correlato alla loro capacità di regolare i recettori Toll-like (TLR) e i GPR. I probiotici sono in grado di stimolare fattori regolatori che attenuano l'attivazione di TLR4 indotta dall'LPS e possono anche inibire il legame dell'LPS al recettore CD14, riducendo l'attivazione complessiva di NF- κ B. Dopo che gli SCFA si legano al GPR, la funzione regolatrice delle cellule T-reg Foxp3 viene migliorata, aumentando la produzione di IL-10, citochina fortemente antinfiammatoria.

Ruolo dei probiotici e loro metaboliti nel contrastare i tumori

Gli studi hanno ampiamente indicato che i meccanismi antitumorali dei probiotici includono l'aumento di biodiversità del microbiota intestinale, i cambiamenti nell'attività metabolica, il legame e la degradazione dei composti cancerogeni, l'immuno-modulazione per migliorare l'infiammazione cronica, l'abbassamento del pH intestinale e l'inibizione degli enzimi che producono potenziali composti cancerogeni.

Le potenziali molecole antitumorali includono metaboliti probiotici come il butirrato e la piridossina. Circa il 70% -90% del butirrato è prodotto dal metabolismo dei batteri del colon e, rispetto alle persone sane, c'è un'evidente riduzione di questo tipo di SCFA nelle feci dei pazienti con cancro del colon-retto. Il butirrato è la principale fonte di energia delle cellule del colon, in grado anche di contribuire a mantenere acido l'ambiente dell'intestino, di inibire la formazione di livelli eccessivi di acidi biliari secondari e di promuovere l'apoptosi delle cellule tumorali.

Sebbene il butirrato e tutti gli SCFA derivino dal microbiota intestinale, la quantità prodotta potrebbe non essere sufficiente a inibire lo sviluppo del cancro del colon-retto e quindi, il consumo di opportuni probiotici butirrato-produttori potrà aiutare ad aumentare la produzione giornaliera di acido butirrico.

Sicurezza d'uso dei probiotici nel paziente oncologico

Come microrganismi attivi supplementari aggiuntivi, devono essere prese in considerazione tutte le possibili reazioni avverse dei probiotici, come infezioni sistemiche, effetti collaterali gastrointestinali, reazioni cutanee, accesso ai geni di resistenza agli antibiotici, effetti nocivi dei metaboliti probiotici e stimolazione anormale del sistema immunitario, ed in special modo nel paziente oncologico.

La popolazione a più alto rischio comprende neonati, pazienti anziani ospedalizzati e pazienti con immunodeficienza dovuta a malattie genetiche o acquisite, come quelli sottoposti a trapianto di midollo o con AIDS, sui quali è sempre bene eseguire un'attenta vigilanza post-somministrazione probiotica. In generale, gli studi hanno dimostrato che l'incidenza di batteriemia nei pazienti che usano lieviti probiotici è di circa 1/5,6 milioni e per i batteri lattici è inferiore a 1/1 milione.

I risultati di un altro studio epidemiologico su larga scala hanno indicato che le infezioni causate da *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* erano estremamente rare, rappresentando lo 0,05% -0,4% dei casi totali di endocardite infettiva e batteriemia, e la maggior parte dei pazienti aveva gravi malattie di base.

Oltre ad essere correlato a fattori personali dei singoli pazienti, il rischio di infezione è sempre correlato al tipo e alla dose dei probiotici utilizzati; comunque, le attuali tecniche analitiche permettono di eseguire approfonditi studi genetici che rendono molto più facile l'isolamento e la selezione di ceppi probiotici sempre più sicuri ed efficaci.