



Cancro al seno triplo negativo e microbioti correlati: quale utilità in oncologia?

Settembre 2024

I consorzi batterici che proliferano nell'organismo umano hanno la potenzialità di svolgere un ruolo non secondario nelle fasi di inizio, progressione e trattamento del cancro. Questi batteri possono essere distali rispetto al tumore primario, come il microbiota intestinale rispetto al seno, o presenti localmente nel tessuto mammario stesso, prima o dopo la crescita del tumore.

La recente review "[Understanding and harnessing triple-negative breast cancer-related microbiota in oncology](#)" punta ad esaminare le attuali conoscenze sulla rilevanza dei consorzi batterici per il TNBC, focalizzandosi sulla potenziale utilità di tali osservazioni e cercando di chiarire i meccanismi alla base degli effetti osservati.

Ruolo del microbiota intestinale e mammario nello sviluppo del TNBC

Il microbiota intestinale (MI) può essere coinvolto in varie fasi della progressione del tumore. Può sopprimere o promuovere la carcinogenesi attraverso il rilascio di metaboliti cancerogeni, l'instaurazione di ambienti pro-infiammatori e/o la promozione di modifiche epigenetiche del genoma umano.

Il MI può anche mediare lo sviluppo di metastasi e recidive attraverso interazioni con il sistema immunitario e ha recentemente dimostrato di influenzare la chemioterapia, la radioterapia e l'immunoterapia. Inoltre, è stato scoperto che anche il tessuto mammario, sia normale che canceroso, ha un suo microbiota caratteristico; diversi studi hanno descritto il microbioma del seno e quello del tumore al seno, rivelando che il microbiota tumorale correlato al TNBC è quello con la minor diversità tassonomica tra tutti i tipi di carcinoma mammario.

In questo contesto, le condizioni specifiche del microambiente tumorale - bassa tensione di O₂, maggior permeabilità vascolare e soppressione immunitaria - supportano la crescita batterica selettiva tipica del tumore.

Caratteristiche patologiche ed epidemiologia del TNBC

I tumori al seno tripli negativi (TNBC) tipicamente non presentano, o esprimono a livelli molto bassi, i recettori del fattore di crescita umano 2 (HER2), del progesterone (PR) e/o degli estrogeni (ER).

L'intervento chirurgico seguito da radioterapia è il trattamento base per i pazienti in fase iniziale.

Gli schemi terapeutici per il TNBC sono limitati alla chemioterapia citotossica convenzionale con immunoterapia aggiuntiva con inibitori del check-point immunitario (PD-1 o PDL-1), poiché le terapie endocrine o quelle basate sui recettori (HER2, ER e PR) sono completamente inefficaci.

Il TNBC è altamente invasivo e non ha opzioni di trattamento standard per la fase metastatica della malattia. Nel 2020, il 12%-17% dei 2,3 milioni di nuovi casi di cancro al seno e oltre 685.000 decessi in tutto il mondo possono essere attribuiti al TNBC.

Il TNBC colpisce in modo sproporzionato le giovani donne in premenopausa originarie dell'Africa occidentale; altri fattori di rischio rilevanti includono le mutazioni del gene del cancro al seno 1/2 (BRCA 1/2), l'obesità e il tabagismo.

Microbiota e infiammazione cronica in relazione al TNBC

L'infiammazione cronica è una reazione a lungo termine a stimoli infiammatori con reclutamento continuo di monociti e linfociti, oltre al danno tissutale locale causato dalla stessa risposta infiammatoria prolungata. L'infiammazione cronica contribuisce alla tumorigenesi in tutte le fasi dell'oncogenesi, progressione e disseminazione cancerosa, promuovendo l'instabilità genomica e le modifiche epigenetiche, inducendo la proliferazione, rafforzando i percorsi anti-apoptotici, stimolando l'angiogenesi e lo sviluppo di metastasi.

Il meccanismo più rilevante per l'infiammazione cronica indotta dal microbiota è una condizione di disbiosi del MI che comporta la riduzione dell'integrità della barriera intestinale; una barriera sana impedisce la traslocazione dei microbi e dei loro metaboliti o frammenti in compartimenti dove potrebbero suscitare una risposta immunitaria sistemica e stabilire così una memoria immunitaria patogenetica. Il danno ricorrente al tessuto causato da queste risposte conduce verso una condizione di infiammazione cronica sistemica.

SCFA come principali metaboliti onco-protettori prodotti dal MI

Gli SCFA (acidi grassi a catena corta) sono uno dei principali gruppi di metaboliti generati dal MI nell'intestino crasso attraverso la fermentazione anaerobica di fibre alimentari indigeribili e di amidi resistenti.

Tra questi, il butirrato mostra le proprietà antitumorali più potenti, tra cui effetti antinfiammatori, soppressione dell'angiogenesi, inibizione dell'istone deacetilasi (HDAC) che può invertire il silenziamento dei geni oncosoppressori (TSG) e induzione dell'apoptosi nelle cellule tumorali mediante la produzione di ROS (specie reattive dell'ossigeno) a livello mitocondriale.

Una dieta ricca di fibre, pertanto, promuove il mantenimento dei batteri produttori di butirrato, principalmente generi del phylum *Firmicutes*, rendendola protettiva contro il cancro.

Al contrario, l'esaurimento dei batteri produttori di butirrato può promuovere l'infiammazione e la tumorigenesi a livello sistemico.

Microbiota mammario eubiotico e TNBC

In condizione di eubiosi, anche il microbiota mammario (MM) produce metaboliti che possono conferire protezione dai patogeni, potenziare le risposte immunitarie e inibire la tumorigenesi.

In diversi studi specifici sul TNBC, è stato riscontrato che una maggiore abbondanza di commensali del MM, come *Streptococcus* sp, è correlata al tessuto mammario sano, mentre un altro studio ha evidenziato che i ceppi produttori di butirrato, riconosciuti per i loro effetti antinfiammatori, erano assenti nei tessuti mammari tumorali.

Importanza dei microbioti sull'attività terapeutica antitumorale

Sia il MI che il MM influenzano il livello di attività di vari farmaci antitumorali, sia nella loro efficacia che nella loro capacità di indurre di effetti collaterali tossici.

Ad esempio, affinché i composti del platino funzionino correttamente, devono indurre rotture del DNA a doppio filamento e la produzione microbica di ROS favorita dal butirrato promuove questi meccanismi.

Altri studi hanno esaminato gli effetti delle specie batteriche identificate nei campioni tumorali di pazienti con cancro al seno su trenta chemioterapie standard in vitro, dimostrando un aumento della tossicità per sei farmaci chemioterapici, una diminuzione in nove, tra cui doxorubicina e gemcitabina, e nessun effetto nei restanti, con diverse specie batteriche che producono effetti specifici.

Inoltre, prove sempre crescenti supportano il ruolo del MI nella modulazione del trattamento e nella riduzione della tossicità dei più moderni inibitori del check-point immunitario in numerosi tipi di cancro.

Tali risultati, insieme a molti altri, suggeriscono che la risposta alla terapia nei tumori al seno può essere migliorata dalla modulazione del microbioma e/o che il profilo del microbioma di un paziente dovrebbe essere preso in considerazione per informare la scelta del trattamento più opportuno.

Conclusioni e prospettive terapeutiche

Mentre la chemioterapia può modificare la diversità batterica, la composizione specifica del microbioma può, a sua volta, modificare l'efficacia della chemioterapia.

Il monitoraggio dei microbiomi delle pazienti con TNBC potrebbe diventare una pratica standard, ove fattibile, con modulazione verso uno stato più benefico; l'alterazione del microbioma con una opportuna terapia batterica ha il potenziale per essere il mezzo meno invasivo e sicuro per agire sul metabolismo dei farmaci antitumorali, migliorando l'efficacia del trattamento e riducendo gli effetti collaterali tossici.

La profilazione su larga scala del MI e del MM, nonché del metaboloma a loro associato, delle pazienti con TNBC rispetto a quella degli individui sani consentirà lo sviluppo di biomarcatori e trattamenti teranostici per migliorare la prognosi clinica e la qualità della vita di queste pazienti.

Clostridium butyricum
CBM588®
4.5 x 10⁵ UFC/cpr

3 cpr die
durante i pasti principali

INTEGRATORE ALIMENTARE
Butirisan®
Clostridium butyricum (CBM588®)
90 compresse da 300 mg in flacone
SENZA GLUTINE
PharmExtracta...

INGREDIENTI
Lattine Clostridium butyricum (CBM588®) prodotte da Max. Agri di Santa Colomba Novarese (NO) in Italia. Contiene tracce di latte e prodotti derivati. Contiene tracce di amidi e zuccheri. Contiene tracce di oli vegetali e oli essenziali.

PharmExtracta...
Sede e Direzione Generale: PharmExtracta S.p.A. - Via S. Maria, 28 - 10124 Torino (TO) - Italia
Tel. +39 011 51 51 51 51 - Fax +39 011 51 51 51 51
www.pharmextracta.com

Butirato

The advertisement features a central diagram of the human gut, represented as a circular cross-section with a red and white interior. The word "Butirato" is written in large, bold, white letters across the center of the gut. To the right of the gut, there are several purple, rod-shaped bacteria. The background of the advertisement is a dark red color.