



***Clostridium butyricum* CBM 588 favorisce la risposta al blocco del checkpoint immunitario**

Dicembre 2022

Il microbiota intestinale rappresenta un ecosistema complesso essenziale per il mantenimento dell'omeostasi immunitaria intestinale; le interazioni tra il microbiota intestinale e l'immunità dell'ospite umano svolgono un ruolo chiave nella salute e nella malattia.

Effetti degli antibiotici e dei PPI sulle terapie antitumorali di nuova generazione

Numerosi studi hanno dimostrato in modo riproducibile che un'interruzione dell'equilibrio omeostatico all'interno del microbioma intestinale causato dall'esposizione agli antibiotici compromette la risposta al blocco del checkpoint immunitario (ICB) in soggetti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato o ricorrente, suggerendo un nesso causale tra uso di antibiotici, disbiosi e scarsa efficacia di ICB.

Allo stesso modo, sono state osservate significative associazioni prognostiche negative dovute all'uso dei farmaci inibitori di pompa protonica (PPI) sulla sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma NSCLC, melanoma e carcinoma uroteliale trattati sempre con ICB, la categoria di farmaci più innovativa nella terapia antitumorale.

I PPI riducono l'efficacia delle terapie ICB alterando il microbiota intestinale

Nello studio [*Clostridium butyricum* therapy restores the decreased efficacy of immune checkpoint blockade in lung cancer patients receiving proton pump inhibitors](#) pubblicato su *Oncoimmunology* nel Maggio 2022, i ricercatori hanno dimostrato che l'uso di PPI era associato a una più breve sopravvivenza globale dei pazienti con tumore polmonare NSCLC trattati con ICB, dato che era coerente con i risultati di studi precedenti, in cui i PPI, essendo utilizzati per lunghi periodi nei pazienti oncologici, possono comportare potenziali effetti dannosi di lunga durata sull'efficacia dell'ICB; visto l'ampio utilizzo dei PPI, i medici dovrebbero prendere in considerazione l'influenza negativa di questi farmaci sull'efficacia dell'ICB.

Nel presente studio, si è ipotizzato che l'uso di PPI potesse impattare sulla composizione microbica intestinale e sono stati quindi studiati gli effetti dell'uso di PPI sul microbioma dell'asse oro-intestinale dei pazienti in esame utilizzando il sequenziamento dell'rRNA 16S di ampliconi genici ottenuti da campioni fecali dei soggetti con tumore NSCLC avanzato in terapia con ICB.

***C. butyricum* CBM 588 ripristina la perdita di efficacia di ICB dovuta ai PPI**

Il passo successivo nello studio è stato quello di dimostrare che l'integrazione con *C. butyricum* CBM 588 potesse migliorare la ridotta efficacia dell'ICB in pazienti con tumore polmonare NSCLC che stavano assumendo PPI.

Il sequenziamento dell'rRNA batterico 16S e le analisi tassonomiche hanno rivelato che gli utenti di PPI avevano livelli più alti di patogeni orali e che i malati di cancro che avevano ricevuto il probiotico *C. butyricum* CBM 588 presentavano una minore abbondanza relativa di batteri di derivazione orale dannosi per l'immunoterapia; sono quindi riusciti a dimostrare per la prima volta che il ceppo probiotico CBM588 era in grado di ripristinare la ridotta efficacia di ICB nei pazienti oncologici NSCLC che avevano ricevuto PPI.

Non solo i PPI riducono l'efficacia degli antitumorali

I ricercatori di questo studio avevano precedentemente dimostrato che il ceppo CBM 588 avesse la potenziale capacità di ripristinare la piena attività clinica dell'ICB anche nei pazienti NSCLC che avevano assunto antibiotici prima dell'inizio dell'ICB stessa.

L'impatto di CBM 588 sulla sopravvivenza dei pazienti è stato più significativo nei pazienti oncologici che avevano ricevuto una terapia antibiotica rispetto a quelli che non l'avevano ricevuta, suggerendo che CBM588 potrebbe avere un impatto benefico sulla disbiosi del microbioma intestinale indotta dagli antibiotici.

È importante sottolineare che l'analisi dei sottogruppi di pazienti che avevano ricevuto sia PPI che antibiotici, ha dimostrato che l'uso di CBM588 era in grado di ripristinare in entrambe le popolazioni la diminuzione efficacia dell'ICB.

Questi risultati suggeriscono che la manipolazione del microbiota commensale da parte di CBM588 ha il potenziale per ridurre gli effetti negativi sull'efficacia degli ICB derivanti dall'uso concomitante di due principali farmaci induttori di disbiosi, ovvero PPI e antibiotici.

Perché *C. butyricum* CBM 588 favorisce l'attività degli antitumorali?

C. butyricum CBM 588 è in grado di fermentare la fibra dietetica trasformandola con elevata resa in butirrato; il butirrato promuove la funzione di barriera epiteliale, nutre selettivamente i colonociti ed ha una potente attività di regolazione epigenetica.

Altri ricercatori hanno rilevato che il butirrato microbiota-derivato è in grado di migliorare il potenziale di memoria di cellule T CD8+ attivate in modelli murino. Inoltre, è stato dimostrato che un'elevata concentrazione di butirrato fecale in pazienti oncologici trattati con ICB era significativamente associato a una più lunga sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Il *C. butyricum* CBM 588 produce una notevole quantità di butirrato, che potrebbe perciò svolgere un ruolo chiave nel miglioramento dell'efficacia di ICB negli utilizzatori di PPI; la tematica va chiaramente approfondita da studi prospettici.