



***Clostridium butyricum* CBM588 e carcinoma renale metastatico**

Febbraio 2023

Precedenti studi hanno suggerito che il microbioma intestinale sia in grado di influenzare la risposta ai farmaci inibitori del checkpoint immunitario (CPI) nei pazienti con cancro.

Perché usare il ceppo *Clostridium butyricum* CBM588?

Il ceppo CBM588 è un probiotico bifidogenico e produttore di butirato che è stato ritenuto in grado di aumentare la risposta alla terapia con CPI attraverso la modulazione del microbioma intestinale, in particolare favorendo la presenza dei *Bifidobacterium* spp. Il ceppo CBM588 aveva già dimostrato potenzialità positive nel favorire la risposta alle terapie con CPI, come nei soggetti con tumore polmonare NSCLC, permettendo il superamento di condizioni disbiotiche indotte da PPI e da antibiotici e aumentando così sia la sopravvivenza libera da progressione che quella generale.

Combinazione tra CBM588 e CPI per il carcinoma renale metastatico

Nello studio "*Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial*" apparso su Nature Medicine nell'Aprile del 2022, 30 pazienti naive al trattamento con diagnosi di carcinoma renale metastatico con istologia a cellule chiare e/o sarcomatoide e malattia a rischio intermedio/basso, sono stati randomizzati 2:1 a ricevere gli anticorpi monoclonali inibitori del checkpoint immunitario nivolumab + ipilimumab, con o senza l'aggiunta del probiotico *C. butyricum* CBM588 per via orale.

L'endpoint primario era quello di confrontare l'abbondanza relativa di *Bifidobacterium* spp. all'arruolamento e a 12 settimane attraverso il sequenziamento metagenomico delle feci. Gli endpoint secondari includevano il tasso di risposta ai farmaci, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la tossicità generale.

CBM588 abbinato a CPI aumenta il tempo di sopravvivenza libera da progressione.

CBM588 abbinato a CPI aumenta il tempo di sopravvivenza libera da progressione

L'aumento in abbondanza relativa di *Bifidobacterium* spp. non è stato raggiunto e non sono state riscontrate differenze significative nella quota di *Bifidobacterium* spp. o nell'indice di Shannon associati all'aggiunta di CBM588 ai CPI nivolumab-ipilimumab, ma confrontando i soli dati relativi ai pazienti responder e non-responder, utilizzando il test di Wilcoxon, si è potuto osservare un aumento statisticamente significativo di *Bifidobacterium* spp. proprio nei pazienti che avevano ricevuto CBM588 e che avevano risposto positivamente al trattamento con i CPI ($P=0,024$). Al contrario, la PFS è stata significativamente più lunga nei pazienti trattati con nivolumab + ipilimumab associati al ceppo CBM588 rispetto a quelli trattati con i soli CPI, e precisamente di 12,7 mesi contro 2,5 mesi ($P=0,001$), ovvero oltre 5 volte più lunga.

Sebbene non statisticamente significativo, anche il tasso di risposta terapeutica è stato più elevato nei pazienti trattati con CBM588 (58% contro 20%, $P=0,06$) e non è stata osservata alcuna differenza significativa nella tossicità tra i due bracci dello studio.

Perché CBM588 favorisce l'attività degli inibitori del checkpoint immunitario?

In particolare, è stata osservata una sovraregolazione della via di biosintesi del dTDP- β -L-ramnosio nel braccio nivolumab + ipilimumab con CBM588. Il ramnosio è un carboidrato non digeribile che ha un effetto

propionogenico. Come il butirrato, prodotto dal ceppo CBM588, anche il propionato è un acido grasso a catena corta che ha dimostrato di avere un effetto antitumorale: precedenti studi in vivo che hanno valutato l'attività del CBM588 hanno dimostrato una sovraregolazione di questi due metaboliti.

Sempre nel braccio dei trattati con CBM588, sono state osservate sia una diminuzione della via della glicolisi IV che del percorso di fermentazione del piruvato ad isobutanolo; questo era in qualche modo prevedibile, dato il previsto aumento delle specie che consumano butirrato e una conseguente diminuzione della dipendenza dalla glicolisi.

Le analisi dell'associazione tra CBM588 e la risposta immunitaria sistemica, hanno anche evidenziato aumenti significativi delle chemochine, tra cui CCL2 (MCP-1), CCL4 (MIP-1 β), CXCL9 (MIG) e CXCL10 (IP-10) solo nei pazienti trattati con CPI + CBM588.

Inoltre, sebbene l'ipotesi dei ricercatori si basasse sul fatto che fossero le proprietà bifidogeniche di *C. butyricum* CBM588 a guidare i miglioramenti clinici, non si può escludere la possibilità che cambiamenti in altre specie siano responsabili di una risposta più positiva alla cura, come la diminuzione consistente di *Desulfovibrio* spp. e altri *Proteobacteria* osservate nei soggetti responder.

Sicuramente saranno necessari altri studi per approfondire ulteriormente il ruolo del ceppo bifidogenico CBM588 butirrato-produttore nelle associazioni con gli anticorpi monoclonali, in particolare con i CPI.