



Ruolo del microbiota intestinale nella risposta immunitaria al cancro e nell'immunoterapia antitumorale

Giugno 2023

La review [“Gut Microbiota in Cancer Immune Response” and Immunotherapy](#)”, pubblicata nel 2021 su Trends in Cancer, rifà il punto sull'intricato dialogo incrociato tra microbioma intestinale, risposta immunitaria al cancro e immunoterapia antitumorale e su come la modulazione interattiva del microbiota dell'ospite possa sia ridurre l'incidenza stessa del cancro che fornire nuove strategie terapeutiche per promuovere l'efficacia delle terapie antitumorali vecchie e nuove e/o ridurre la tossicità.

Interazioni tra sistema immunitario intestinale, microbiota e terapie anticancro

Il tratto gastrointestinale è il più grande organo immunitario del corpo umano. Precedenti studi hanno osservato una relazione reciproca tra il microbiota intestinale e il sistema immunitario gastrointestinale; quest'ultimo modella il microbiota intestinale principalmente attraverso l'immunità adattativa, in modo benefico o dannoso, mentre il microbiota intestinale sembra fungere da modulatore sia dell'immunità intestinale che dell'efficacia dell'immunoterapia antitumorale.

Sistema immunitario e cancro

La relazione tra immunità e cellule tumorali può essere suddivisa in tre fasi: 1) eliminazione immunitaria del tumore; 2) equilibrio immunitario; 3) fuga immunitaria. L'eliminazione immunitaria si riferisce al riconoscimento e alla rimozione delle cellule tumorali da parte delle cellule immunitarie, mentre l'equilibrio immunitario è un equilibrio dinamico in cui le cellule tumorali non possono essere completamente rimosse o crescere rapidamente perché sono ancora controllate dall'immunità. La fuga immunitaria è la fase finale, in cui le cellule tumorali sfuggite al controllo crescono indipendentemente dal sistema immunitario dell'ospite. Pertanto, il sistema immunitario fornisce risposte sia adattative che innate nel cancro.

Sistema immunitario e microbiota

In determinate circostanze, il microbioma commensale può promuovere la clearance immunitaria facilitando l'immunosorveglianza del tumore. Esiste una correlazione tra metaboliti immunomodulatori prodotti dai batteri commensali e risposte immunitarie, in grado di influenzare sia l'immunità adattativa che quella innata, suggerendo una futura manipolazione terapeutica del tumore. Tra questi metaboliti troviamo gli acidi grassi a catena corta (SCFA) e specialmente il butirrato: essi facilitano l'espansione dei linfociti Treg nel colon, i quali mostrano effetti antinfiammatori contro la carcinogenesi e regolano le risposte antitumorali, ma possono anche aumentare il numero di precursori dei macrofagi e intensificare la funzione delle cellule T CD8+ influenzando il metabolismo cellulare. In particolare, il butirrato può aumentare l'eliminazione delle cellule T attivate attraverso l'up-regulation del recettore superficiale della morte delle cellule tumorali.

Immunoterapia antitumorale e microbiota

L'immunoterapia contro il cancro è stata descritta come un importante passo avanti nel trattamento del cancro. I bloccanti del checkpoint immunitario (ICB) sono la prima linea dell'immunoterapia, principalmente a causa della loro ampia bioattività tra distinti tipi di cancro e dell'efficacia contro i tumori metastatici; essi, però, sembrano avere effetti terapeutici eterogenei in diversi individui, parzialmente attribuibili alla diversa struttura del microbiota. Il microbiota, infatti, può influenzare sia lo sviluppo del tumore che la risposta al trattamento terapeutico. Uno dei meccanismi può essere la promozione delle risposte delle cellule T CD8+ antitumorali durante il trattamento con immunoterapici; ad esempio, l'integrazione orale di una miscela di bifidobatteri (*B. longum* e *B. breve*) è stata in grado di inibire la crescita del melanoma e facilitato le risposte delle cellule CD8+T antitumorali specifiche del tumore, che ha quasi eguagliato l'efficacia dell'immunoterapia. Un altro meccanismo potrebbe essere legato all'influenza del microbiota intestinale sulla risposta immunitaria Th1 e anche sulla modulazione delle cellule Th17, che a loro volta influenzano il microambiente tumorale.

Integrazione probiotica come strategia coadiuvante: prospettive future

Il microbiota intestinale ha un ruolo significativo nella risposta immunitaria del cancro e nell'immunoterapia. Pertanto, la medicina di precisione del microbiota, che accanto ai probiotici prevede anche l'uso di prebiotici, antibiotici, trapianto di materiale fecale e vaccini, è stata proposta come l'applicazione terapeutica ideale nel coadiuvare il trattamento del cancro. La ricerca di terapie basate sul microbiota dovrebbero concentrarsi sull'identificazione di singoli ceppi batterici adatti a coadiuvare al meglio le cure chemioterapiche e immunoterapiche.