



AHCC® come coadiuvante nella terapia del tumore al colon con bloccanti del check-point immunitario

Agosto 2024

Lo studio "AHCC®, a Standardized Extract of Cultured *Lentinula Edodes* Mycelia, Promotes the Anti-Tumor Effect of Dual Immune Checkpoint Blockade Effect in Murine Colon Cancer", pubblicato su *Frontiers in Immunology* nel 2022, ha dimostrato per la prima volta che una combinazione di AHCC® *per os* aggiunta ad un doppio blocco del checkpoint immunitario (DICB) attuato con bloccanti PD-1 e CTLA-4, ha ridotto la crescita tumorale e aumentato l'espressione di granzima B e Ki-67 da parte delle cellule T CD8+ infiltranti il tumore nei topi affetti da cancro del colon MC38 rispetto a una combinazione di acqua e DICB.

AHCC: origine, composizione e potenzialità

L'AHCC® (Active Hexose Correlated Compound) è un estratto standardizzato di micelio coltivato di *Lentinula edodes*, più noto come fungo shiitake, contenente oligosaccaridi, amminoacidi e minerali, la cui metodica estrattiva è stata messa a punto e brevettata dall'azienda giapponese AminoUp. Le molecole più abbondanti nell'estratto AHCC® sono i composti oligosaccaridici, che comprendono circa il 74% del peso secco di AHCC®, di cui il 20% circa sono rappresentati dagli alfa-1,4-glucani.

Precedenti studi su esseri umani e animali avevano dimostrato i possibili effetti di AHCC® sulla quantità e la funzione delle cellule T ed NK. Inoltre, la soppressione della crescita tumorale da parte di AHCC® era già stata verificata su modelli murini di melanoma ed epatoma e su soggetti umani nei tumori cervicali uterini da HPV.

Necessità di agenti coadiuvanti nella terapia con ICB

L'introduzione di anticorpi che prendono di mira le molecole del checkpoint immunitario ha rivoluzionato la terapia oncologica.

Gli anticorpi monoclonali che bloccano il legame delle molecole del checkpoint immunitario PD-1 e CTLA-4 ai rispettivi ligandi (ICB) riescono a ripristinare l'immunità esaurita delle cellule T contro i tumori, portando alla soppressione della crescita tumorale.

Una combinazione (DICB) di nivolumab (anticorpo anti-PD-1) e di ipilimumab (anticorpo anti-CTLA-4) è stata approvata dalla FDA per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico trattati in precedenza con farmaci chemioterapici standard; tuttavia, un certo numero di tumori non risponde o diventa resistente alla terapia con DICB mentre i pazienti trattati con DICB spesso sviluppano eventi avversi correlati al sistema immunitario come polmonite, colite ed endocrinopatie, che possono essere gravi e fatali. Da qui è partita l'ipotesi che AHCC® potesse aumentare l'effetto antitumorale di DICB tramite il potenziamento dell'immunità delle cellule T utilizzando un modello eterotopico di cancro del colon murino. I risultati dello studio hanno mostrato che AHCC® ha migliorato l'effetto soppressivo di DICB sul tumore, nonché l'espressione di molecole citotossiche e la capacità proliferativa delle cellule T, in particolare delle cellule T CD8+ infiltranti il tumore, nei topi portatori di tumore MC38, influenzando potenzialmente anche il microbiota intestinale.

Ruolo del microbiota nell'attività di ICB e di AHCC

Il microbiota intestinale può partecipare allo sviluppo e alla regolazione delle risposte immunitarie sistemiche influenzando le cellule immunitarie innate e adattative; in effetti, una crescente mole di prove da studi su animali e umani supporta la possibile relazione del microbioma intestinale con l'immunoterapia anticancro, influenzandone l'efficacia e la tossicità.

Non a caso, infatti, per un ottimale effetto antitumorale della terapia con anticorpi anti-CTLA-4 è richiesta la presenza di particolari specie di *Bacteroides*, tra cui *Bacteroides thetaiotaomicron* e *Bacteroides fragilis* sia nei topi e negli esseri umani con melanoma; analogamente, una maggior presenza di specie di *Bifidobacterium* ha migliorato l'efficacia dell'anticorpo anti-PD-L1 con una maggiore maturazione delle cellule dendritiche nonché l'attività delle cellule T CD8+ nel microambiente tumorale in un modello murino di melanoma.

In questo studio, per esempio, l'abbondanza relativa di specie della famiglia *Ruminococcaceae*, in particolare del *Faecalibacterium prausnitzii*, principale produttore di butirrato, è aumentata nei topi malati trattati con

AHCC® e DICB rispetto agli stessi topi trattati con acqua e DICB. Inoltre, la somministrazione di antibiotici ha annullato il beneficio dell'aggiunta di AHCC® alla terapia DICB in questi topi.

Questi risultati suggeriscono il possibile ruolo del microbiota intestinale nel moderare l'effetto benefico di AHCC® nell'ambito della terapia con DICB.

Prospettive di integrazione tra farmaci, nutraceutici e probiotici

In sintesi, lo studio ha dimostrato che l'aggiunta di AHCC® ha promosso l'effetto soppressivo del tumore da parte della combinazione di anticorpi monoclonali anti-PD-1 e anti-CTLA-4 nei topi affetti da tumore del colon MC38, anche attraverso la mediazione del microbioma intestinale.

Ci auguriamo, pertanto, che studi futuri possano testare altre possibili combinazioni virtuose tra AHCC® e farmaci antitumorali e anche identificare con sempre maggior chiarezza i batteri correlati all'effetto combinato della terapia AHCC® e DICB, in modo tale che la somministrazione ai pazienti di tali batteri, purché aventi caratteristiche probiotiche, possa migliorare l'efficacia delle terapie oncologiche e ridurre gli effetti collaterali.



AHCC® 500 mg
estratto standardizzato di
Lentinula edodes

2 a 6 capsule/die

60 capsule dure
Papion®
AHCC®
500 mg/cps
PharmExtracta

The image features a purple box on the left containing text about AHCC® 500 mg extract and dosage. In the center is a white box of 'Papion' capsules, which includes the product name, '60 capsule dure', 'AHCC® 500 mg/cps', and the manufacturer 'PharmExtracta'. On the right is a blue-tinted anatomical illustration of the human digestive system, with the large intestine highlighted in yellow and a glowing orange area in the lower abdomen representing a tumor.