

Profilo e clinica del microbiota nelle pancreatiti e nel cancro del pancreas (Sintesi)

F. D'Aversa

A dispetto della grande prevalenza delle malattie pancreatiche e dell'importante ruolo di questo organo nell'omeostasi del sistema gastro-intestinale (GI), le evidenze scientifiche sul ruolo del microbiota nel pancreas sano e nelle patologie che lo interessano sono poche.

Inoltre i progressi delle nuove terapie, i metodi di diagnosi precoce in questo campo procedono a rilento rispetto agli altri campi delle malattie gastrointestinali comportando tassi di sopravvivenza per le malattie oncologiche del pancreas ancora bassi.

Per tutti questi motivi è molto importante anche nel pancreas cercare evidenze di nuovi meccanismi di regolazione omeostatica sia in uno stato di salute sia in corso di malattie infiammatorie o neoplastiche.

Tradizionalmente il pancreas veniva considerato come un organo sterile. Oggi sappiamo dalla letteratura che il pancreas possiede un microbiota proprio anche in condizioni di omeostasi, anche se ci sono discordanze sulla sua precisa composizione.

Sono classicamente tre i meccanismi proposti di traslocazione batterica nel pancreas "sano". Il primo prevede che il microbiota del tratto GI superiore possa accedere al parenchima pancreatico mediante il dotto pancreatico. A questo proposito è interessante notare come uno studio del 2019 abbia evidenziato una possibile correlazione tra la disbiosi del microbiota della lingua e il tumore del pancreas. In particolare è stata identificata una serie di gruppi batterici comunemente trovati nel microbiota orale di pazienti con malattia perodontale

(*Fusobacterium*, *Prevotella*, *Dialister*, *Veillonella*, and *Haemophilus*) che è anche presente nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico (PDAC) e che ha dato una possibile speranza di poter arrivare a un metodo di screening.

Un altro meccanismo di traslocazione potrebbe essere la traslocazione del microbiota intestinale tramite il drenaggio venoso mesenterico prima di arrivare al fegato o il drenaggio linfatico.

L'interazione tra il microbiota dell'ospite e il pancreas prevede un cross-talk bidirezionale- un meccanismo di comunicazione reciproco a "two-pathways", nel quale i peptidi anti-microbici prodotti dal pancreas (CRAMP) inducono diverse funzioni simbiotiche sul microbiota intestinale. A sua volta il microbiota intestinale, attraverso alcuni prodotti del suo metabolismo come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), influenza la funzione esocrina ed endocrina pancreatico e lo stesso rilascio di CRAMP. Alcuni studi hanno dimostrato che la produzione di questi peptidi antimicrobici inoltre influenza il fenotipo immunologico del pancreas, in particolar modo determinando un tipico switch dei macrofagi da un'attività pro-infiammatoria a un'attività di tipo immunoregolatore, diminuendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e di TNF. Questa interazione protegge da malattie gastrointestinali e metaboliche nei modelli sperimentali.

Molte malattie infiammatorie, metaboliche, neoplastiche del pancreas sono caratterizzate da disfunzione esocrina e disbiosi e in ultimo quindi da una riduzione della

diversità microbica. Anche fattori ambientali come antibiotici o la dieta hanno una forte influenza sulla composizione del microbiota intestinale. Per esempio, un alterato microbiota nel DM tipo 1 è associato a una netta riduzione di flora intestinale fermentatrice, in grado di produrre SCFA (che nei modelli murini induce la produzione di insulina da parte delle cellule pancreatiche). L'ambiente pro-infiammatorio generato da questa alterazione dell'omeostasi (diminuzione dei peptidi antimicrobici) potrebbe consentire l'ingresso di questi microrganismi nel pancreas e peggiorare lo stato infiammatorio locale e sistemico. In aggiunta nelle pancreatiti è stato dimostrato un aumento della permeabilità intestinale, che a sua volta potenzia le traslocazioni batteriche che sostengono lo stato pro-infiammatorio.

Un altro campo di ricerca estremamente interessante è quello che mette in luce l'impatto del microbiota sulla progressione del tumore del pancreas. In particolare, entusiasmante è il risultato di uno studio pubblicato su Cell nel 2019 da McAllister et al. I risultati dimostrano che il microbiota dei pazienti che sopravvivono più di 5 anni dopo la diagnosi di un tumore del pancreas resecabile (LTS) è significativamente diverso da quello della maggior parte dei pazienti che, dopo resezione pancreatica (STS), hanno una mediana di sopravvivenza di 24-30 mesi. In particolare, questi autori hanno evidenziato che i pazienti LTS possiedono un microbiota tumorale caratterizzato da una alta diversità microbica rispetto ai pazienti STS. Potenziali cofattori come sesso, fumo, BMI sono stati valutati senza trovare una associazione statisticamente significativa con la diversità microbica.

Per rafforzare questo riscontro, i pazienti sono stati stratificati in base alla diversità del microbiota tumorale. È stato dimostrato che i pazienti con un microbiota caratterizzato da un'alta diversità hanno una sopravvivenza

significativamente più lunga rispetto a quelli con una bassa diversità.

Lo studio ha anche dimostrato che esiste una differenza qualitativa oltre che quantitativa tra i LTS e i pazienti STS. In particolare il microbiota tumorale dei pazienti LTS è caratterizzato da una presenza abbondante di tre comunità tassonomiche: Saccharopolyspora, Pseudoxanthomonas, and Streptomyces associate alla presenza di Bacillus Clausii. Questa costituirebbe la firma del microbiota tumorale che potrebbe influenzare la sopravvivenza a lungo termine dopo resezione pancreatica.

Questa diversità microbica si traduce in una diversità di risposta immune, modellata verosimilmente dal microbiota intestinale. Il microbiota tumorale ha la capacità di modellare la risposta immune del microambiente tumorale. Livelli significativamente maggiori di cellule CD3+ e CD8+ sono state evidenziate nei campioni istologici neoplastici dei pazienti LTS rispetto a quelli STS.

Per riassumere questo studio suggerisce che la diversità del microbiota tumorale e la presenza di tre generi batterici all'interno dello stesso contribuiscono all'attivazione di una risposta immune contro il tumore favorita dal reclutamento e dall'attivazione di linfociti CD8+.

Interessante è anche il dato che viene dai modelli murini di KC (a cui viene impiantata una linea di adenocarcinoma pancreatico generata in laboratorio). Dopo un ciclo di terapia antibiotica questi topi sono stati sottoposti a trapianto di microbiota fecale (FMT) da STS, da LTS e da controlli sani. Il volume tumorale dei topi trattati con FMT dai pazienti STS era significativamente maggiore di quello dei topi trattati con FMT dai pazienti LTS.

Nel complesso, i risultati suggeriscono che la modulazione del microbiota potrebbe aiutare a trattare il tumore del pancreas,

aumentando l'efficacia di alcune terapie e rallentando la crescita del tumore.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Adolph TE, Mayr L, Grabherr F, Schwärzler J, Tilg H. Pancreas–Microbiota Cross Talk in Health and Disease. *Annu Rev Nutr* 2019; 39: 249-66.

Lu H, Ren Z, Li A, et al. Tongue coating microbiome data distinguish patients with pancreatic head cancer from healthy controls. *J Oral Microbiol* 2019; 11: 1563409.

Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, et al. Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell* 2019; 178: 795-806.

Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 53-64.

Dott.ssa Francesca D'Aversa, UOC Medicina Interna, Gastroenterologia e Malattie del Fegato, Dipartimento di Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche e Nefro-Urologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza:
francesca.daversa@policlinicogemelli.it