

■ EPATOLOGIA

## Evoluzione della steatosi epatica e legame con il microbiota

**I**l profilo del microbiota intestinale potrebbe essere un predittore di sviluppo dell'epatocarcinoma nei soggetti a rischio con cirrosi epatica e steatosi epatica.

È quanto emerge dalla ricerca condotta presso la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS e Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma in collaborazione con la Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

L'alta prevalenza del fegato grasso nella popolazione generale (20-30%) e la stretta associazione con diabete e obesità (il 70% degli obesi, oltre l'80% dei diabetici presentano fegato grasso) fanno sì che la steatosi epatica rappresenti attualmente la prima causa di malattia cronica del fegato.

"L'asse fegato-intestino gioca un ruolo chiave nella patogenesi della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) che è la 3<sup>a</sup> causa al mondo di carcinoma epatocellulare (HCC) - spiega il Prof. **Antonio Gasbarrini**, Direttore dell'Area Gastroenterologia e Oncologia Medica della Fondazione Policlinico Gemelli. Tuttavia, il legame tra microbiota intestinale ed epatocarcinogenesi resta in gran parte da comprendere. L'obiettivo dello studio è stato esplorare le ca-

ratteristiche del microbiota associate alla presenza di HCC nei pazienti con fegato grasso andati incontro a cirrosi epatica".

► **Lo studio**

I ricercatori hanno confrontato la flora intestinale di 61 pazienti, 21 con cirrosi da NAFLD e tumore epatico, 20 con cirrosi in assenza di tumore e 20 individui sani. In particolare è stato studiato il profilo del microbiota, la loro permeabilità intestinale e lo stato infiammatorio.

Dallo studio emerge che i pazienti con tumore epatico presentano livelli eccessivi di calprotectina fecale. Anche i livelli plasmatici di mediatori dell'infiammazione sono maggiori nei pazienti oncologici, che presentano anche un elevato quantitativo di cellule "immunosoppressive" e "attivate" nel sangue. Inoltre il microbiota dei pazienti con cirrosi era caratterizzato da una maggiore abbondanza di *Enterobacteriaceae* e Streptococco e una carenza di *Akkermansia*, quest'ultima parte del pool di batteri benefici per l'organismo. In aggiunta, tra i pazienti cirrotici quelli che presentavano un tu-

more del fegato risultavano deficiari anche in *Bifidobacterium*, mentre *Bacteroides* e *Ruminococcaceae* risultano incrementati. Il deficit di batteri "benefici" *Akkermansia* e *Bifidobacterium* è risultato inversamente correlato alla concentrazione di calprotectina, e i mediatori infiammatori e le cellule immuni circolanti risultano associati alla particolare composizione del microbiota intestinale. Dunque, le alterazioni del microbiota intestinale in questi pazienti potrebbero determinare lo sviluppo di un microambiente che favorisce l'insorgenza di tumore epatico mediante meccanismi diretti, infiammatori, e indiretti, di immunosoppressione.

"I nostri risultati", conclude Gasbarrini, "sono l'ennesimo tassello delle scoperte che ci sta permettendo la 'microbiota revolution', suggerendo che in questi pazienti il profilo del microbiota intestinale e l'infiammazione sistemica sono tra loro correlati e possono concorrere al processo di formazione del tumore epatico. In futuro, quindi, lo studio del microbiota intestinale potrà permettere di identificare i pazienti maggiormente a rischio e indirizzare i clinici verso interventi più mirati e personalizzati, come per esempio sostituire il microbiota intestinale 'malato' con uno 'sano' in grado di contrastare lo sviluppo della malattia".

**Bibliografia**

- *Hepatology* 2018; Apr 17. doi: 10.1002/hep.30036 (Epub ahead of print)