

La nuova frontiera dell'oncologia riguarda la composizione del microbiota

I tumori ospitano comunità microbiche in grado di influenzare le risposte immunitarie, la progressione della malattia, l'efficacia delle terapie. La comprensione dei connotati di questo microambiente consente non solo di conoscere meglio la biologia delle neoplasie, ma anche di modularla, al fine di migliorare le strategie di prevenzione e di cura

A cura di **Livia Tonti**

È noto come i microrganismi, batteri, virus, funghi e altri eucarioti, svolgano un ruolo fondamentale nella salute umana e come un microbioma alterato possa essere associato a malattie complesse. Questa osservazione vale anche per i tessuti tumorali.

Abbiamo chiesto a **Maria Rescigno**, Professoressa di Patologia Generale presso l'Humanitas University e Responsabile del Laboratorio di Immunologia delle Mucose e Microbiota dell'Irccs Istituto Clinico Humanitas di Rozzano (Mi), di fare per *M.D.* il punto della situazione sulle conoscenze a riguardo. La professoressa è anche *co-corresponding author* di un articolo di consenso internazionale pubblicato su *Cancer Cell* che ha riunito istituzioni di Stati Uniti, Israele, Austria e Italia, impegnate in studi di frontiera in questa specifica area di ricerca (Duan T, et al. 2026).

"Il microbiota intratumorale - esordisce la prof. Rescigno - sta diventando una realtà, nel senso che tutti i tumori analizzati al momento dimostrano anche una componente microbica nel proprio microambiente." Secondo i ricercatori sono diverse le modalità attraverso cui i microbi possono influenzare i tumori. In particolare, componenti strutturali - tra cui frammenti di parete cellulare e acidi nucleici - e prodotti metabolici derivati dai microrganismi possono raggiungere il tumore attraverso la circola-

zione e rimodellarne il microambiente. In alcuni casi, microrganismi vitali possono traslocare dall'intestino o da altri siti mucosali verso i tumori, interagendo direttamente con il tessuto tumorale e influenzando l'immunità locale.

Possibili meccanismi favorenti il tumore

In questo contesto il microbiota può agire in diversi modi. Innanzitutto "può rilasciare delle genotossine, che sono in grado di modulare e di **aumentare il tasso di mutazione** all'interno delle cellule, favorendone la trasformazione. Inoltre - spiega la professoressa Rescigno - possono rilasciare sostanze che stimolano la risposta immunitaria, in particolare quella infiammatoria, creando quindi uno stato che può favorire la **progressione tumorale**. Possono inoltre favorire la trasformazione da cellule epiteliali a cellule mesenchimali, e **favorire anche la migrazione delle cellule tumorali e il loro passaggio a metastatiche**". E non solo: "Possono aumentare la permeabilità dei vasi e favorire l'extravasazione delle cellule tumorali" (*tabella 1*).

Influenza sulle terapie

Ciò che sta emergendo dagli studi degli ultimi anni è che il microbiota intratumorale è in grado di influire anche

sulla risposta alle terapie, per esempio: "Può modulare l'attività di alcuni farmaci, in particolare i chemioterapici. È stato visto - continua l'esperta - per esempio con la gentamicina: è in grado di renderla inattiva. Stiamo facendo degli studi con altri chemioterapici nell'ambito del sarcoma e anche lì vediamo che può avere degli effetti drammatici sulla loro attività".

Non solo: è stato dimostrato che il microbiota può anche avere un'azione positiva sulla risposta alle terapie oncologiche, in particolare all'immunoterapia, ma anche alla chemioterapia. "In questo caso - spiega Rescigno - non si sa se, ad avere un ruolo, è soltanto il microbiota intratumorale o c'è anche una componente che ri-

TABELLA 1

Microbiota tumorale: principali meccanismi di promozione dell'insorgenza e della progressione dei tumori

- Mutazioni del Dna
- Attivazione di vie cancerogene
- Promozione dell'infiammazione cronica
- Attivazione del sistema del complemento
- Avvio delle metastasi

da Yang et al, 2023

guarda il microbiota fecale. C'è infatti l'ipotesi che quest'ultimo rilasci delle sostanze a livello intestinale che si distribuiscono sistemicamente e raggiungano anche i tumori o gli organi secondari linfoidi, dove poi avviene la reazione immunitaria".

Le origini

Una delle prime osservazioni che ha portato a ipotizzare che il microbiota potesse avere un ruolo nella terapia antitumorale è stata fatta in pazienti sotto immunoterapia che assumevano contemporaneamente una terapia antibiotica, in cui si è rilevata una minore efficacia dell'immunoterapico. "Poiché l'antibiotico non ha un effetto soltanto sull'agente infettivo ma anche sul microbiota - approfondisce la prof. Rescigno - si è ipotizzato che quest'ultimo potesse avere un ruolo fondamentale nella risposta all'immunoterapia. Infatti in topi sterili (senza microbiota), l'immunoterapia funziona meno bene rispetto a quanto osservato negli animali con un proprio microbiota. Trasferendo nei topolini sterili il microbiota dei pazienti che avevano risposto all'immunoterapia, si notava una migliore risposta. Su questa base sono stati confrontati i microbiota delle persone che rispondevano alla terapia a quelle che non rispondevano ed è emerso che effettivamente i due microbiota differivano, riconoscendo anche alcuni microrganismi associati ad una risposta positiva". L'aggiunta del trapianto di microbiota fecale agli inibitori di Pd1 nei pazienti oncologici sembra essere una strategia efficace per migliorare la sensibilità alla terapia con inibitori dei *checkpoint* immunitari (Carneiro et al, 2025).

Aspetti pratici

Ad ora non ci sono ancora linee guida che diano indicazioni su come intervenire sul microbiota intratumorale.

le. Spiega ancora la prof. Rescigno: "Sappiamo che il microbiota favorente l'immunoterapia è un microbiota che si sviluppa in seguito all'assunzione delle fibre". Per esempio in uno studio osservazionale con raccolta retrospettiva/prospettica di dieta, uso di probiotici e profilo del microbiota, è emerso che l'assunzione di ≥ 20 g/die di fibre era associata a migliore *progression-free survival* in pazienti con melanoma avanzato trattati con *immune checkpoint inhibitors* (Icb) (Spencer CN, et al. 2021). "E questo - continua Rescigno - si è visto in diverse tipologie di tumore. Quindi una possibilità è proprio quella di **aumentare la quantità di fibre** nella dieta di pazienti che verranno sottoposti all'immunoterapia". Molte fibre sono prebiotiche e sono associate allo sviluppo di un microbiota "sano": l'inulina, le fibre dei carciofi (ricchi di inulina), frutta mangiata con la buccia biologica. Com'è noto "le fibre - continua Rescigno - possono indurre degli effetti collaterali, come il meteorismo, e quindi è importante la scelta, considerando anche eventualmente di accoppiarle con alimenti fermentati" che permettano di godere maggiormente dei benefici. È possibile modulare il microbiota anche attraverso l'utilizzo di alcuni

probiotici o postbiotici. Per quanto concerne i probiotici sembrano promettenti i bifidobatteri (Tomasi et al, 2021; Longhi et al, 2020; Procaccianti et al, 2023). Sui postbiotici esistono solo studi preclinici. Un recente studio, di Ferrari et al, (coordinato dalla dottoressa Rescigno) ha dimostrato che alcuni postbiotici possono aumentare l'espressione di Hla di classe I sulle cellule tumorali, sensibilizzandole alla lisi da parte dei linfociti T citotossici (Ct1) specifici per gli antigeni tumorali *in vitro* e *in vivo*, in combinazione con l'immunoterapia. Comprendere il ruolo del microbiota tumorale potrebbe quindi aprire nuove prospettive anche per la terapia del cancro. Come già osservato per il microbiota intestinale, interventi mirati ai microbi intratumorali potrebbero infatti migliorare la risposta a immunoterapia, chemioterapia e altre strategie terapeutiche. Approfondire sempre meglio questi meccanismi potrebbe quindi essere essenziale per tradurre queste scoperte in approcci di oncologia di precisione.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Maria Rescigno

BIBLIOGRAFIA

- Carneiro W, et al. 1134 Outcomes of fecal microbiota transplantation (FMT) in cancer patients receiving immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Immunotherapy of Cancer* 2025; 13: <https://doi.org/10.1136/jitc-2025-SITC2025.1134>
- Duan T, et al. Toward a consensus on the tumor microbiota: Evidence, standards, and interpretation. *Cancer Cell* 2026; 44: 696-702.
- Ferrari V, et al. Sensitizing cancer cells to immune checkpoint inhibitors by microbiota-mediated upregulation of HLA class I. *Cancer Cell* 2023; 41: 1717-1730.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2023.08.014.
- Longhi G, et al. Microbiota and Cancer: The Emerging Beneficial Role of Bifidobacteria in Cancer Immunotherapy. *Front Microbiol* 2020; 11: 575072. doi: 10.3389/fmicb.2020.575072.
- Procaccianti G, et al. Bifidobacterium in anticancer immunochemotherapy: friend or foe? *Microbiome Res Rep* 2023; 2: 24. doi: 10.20517/mrr.2023.23.
- Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science* 2021; 374: 1632-1640. doi:10.1126/science.aaz7015
- Tomasi M, et al. Commensal Bifidobacterium Strains Enhance the Efficacy of Neo-Epitope Based Cancer Vaccines. *Vaccines* 2021; 9: 1356. doi: 10.3390/vaccines9111356.
- Yang L, et al. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy. *Sig Transduct Target Ther* 2023; 8: 35. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01304-4>