

A large, stylized illustration of a microbiome. It features a green background with various yellow and white microorganisms, including bacteria, viruses, and fungi, scattered across the frame. The illustration is partially obscured by a dark blue shape in the bottom left corner.

MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI

L'estroboloma e le patologie estrogeno-dipendenti

Francesca Maria Taormina

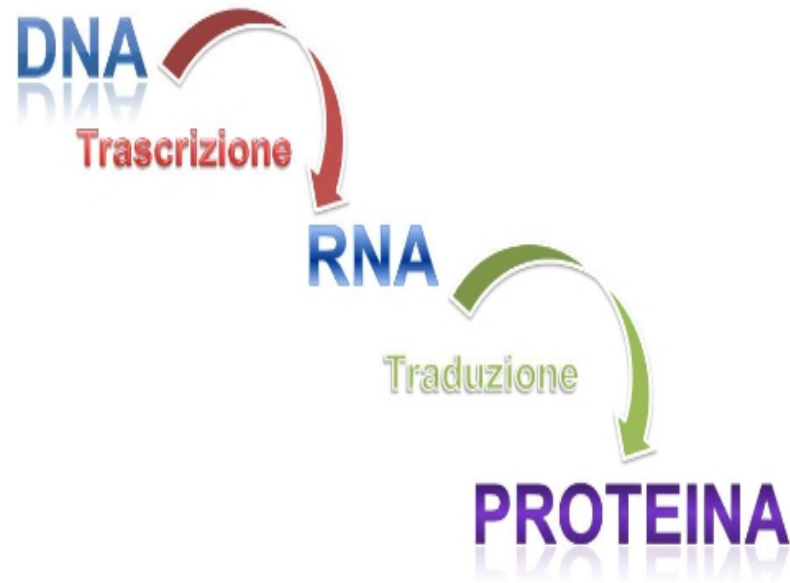
5-6-7 luglio 2019

Hotel Flora Frascati

SIMP
eSV

Società Italiana di Medicina
di Prevenzione e degli Stili di Vita

Dogma centrale del DNA

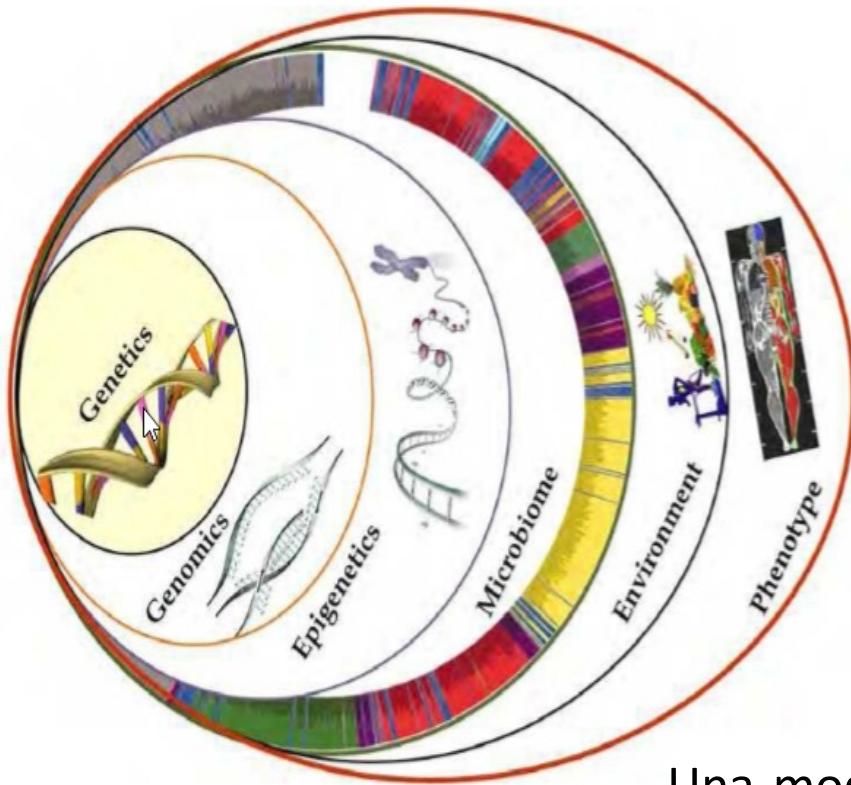


Francis Crick, J.D. Watson e M. Wilkins



SIAMO CERTI CHE LA GENETICA DETERMINI CIO' CHE SIAMO?

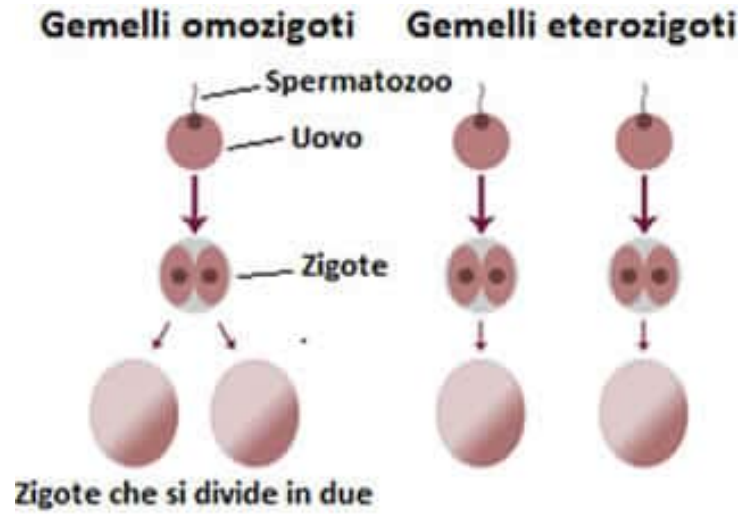
Genetics
Genomics
Epigenetics
Microbiome
Environment
Phenotype

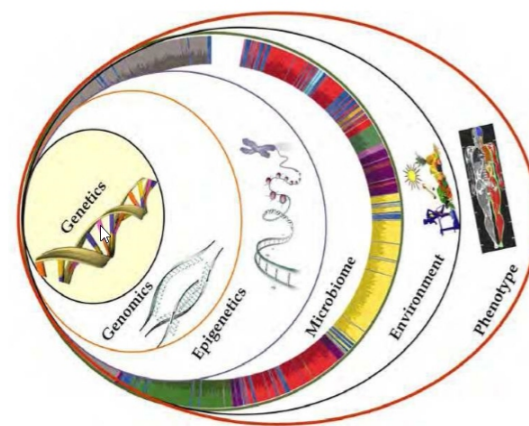
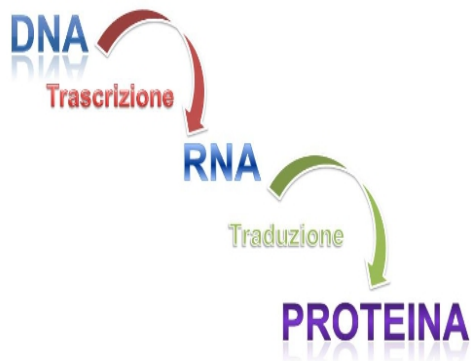


Una modificazione epigenetica può avere luogo in risposta a stimoli ambientali esterni che riguardano l'ambiente che ci circonda, il nostro stile di vita (compresa l'alimentazione) e il nostro stato di salute



EPIGENETICA e gemelli





Secondo la vecchia visione del DNA i gemelli omozigoti dovrebbero essere identici. Invece, bastano delle piccole varianti nell'ambiente (es. posizione fetale in utero, stimoli ambientali post-nascita) per rendere unici due individui che condividono quello stesso DNA: **i gemelli omozigoti hanno lo stesso genoma**, ma presentano **variazioni nell'epigenoma**. Le molecole che arrivano dall'ambiente determinano variazioni nell'epigenoma con conseguenti variazioni nel come e se verranno letti i geni con cui interagiscono. Non saranno copy-paste ma individui unici. In questa unicità il loro microbiota potrebbe essere considerato la carta di identità dell'individuo



Epigenetic Mechanisms Affecting Regulation of Energy Balance: Many Questions, Few Answers

2014

Robert A. Waterland

Departments of Pediatrics and Molecular & Human Genetics, Baylor College of Medicine, USDA/ARS Children's Nutrition Research Center, Houston, Texas 77030; email: waterland@bcm.edu

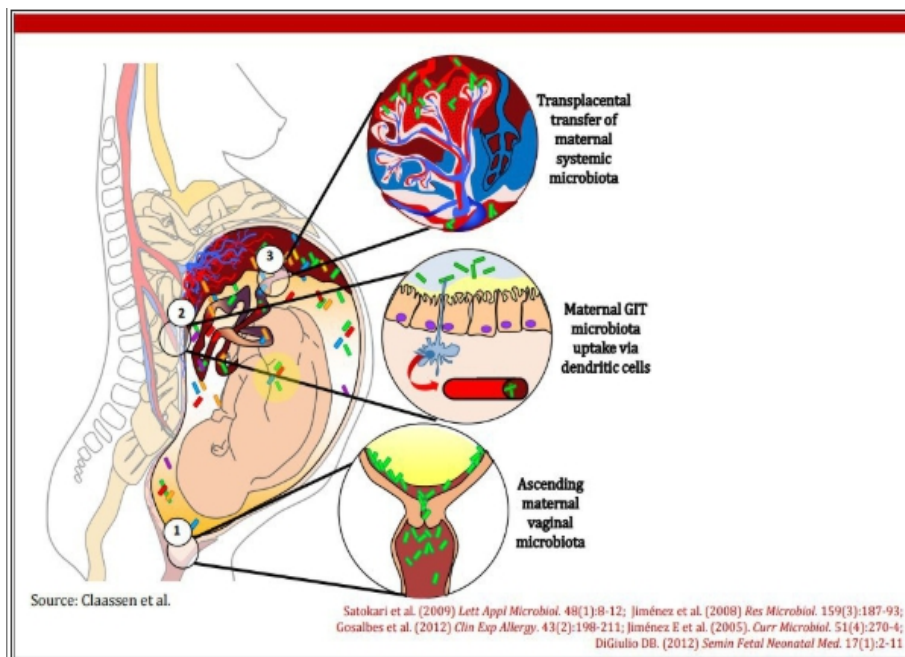


Figure 2

The agouti viable yellow ($A^{y/y}$) mouse as a paradigm for minimally invasive prospective detection of obesity-promoting epigenetic dysregulation. Genetically identical $A^{y/y}$ sisters appear indistinguishable at birth (a), but by adulthood (b) manifest the effects of differential epigenetic regulation at the A^{y} metastable epiallele. (Figure 2b is adapted from Reference 97 with permission.)

Già **in utero** si può verificare una **riprogrammazione del bilancio energetico** derivante dall'esposizione a peculiari fattori ambientali, con **conseguenti modificazioni epigenetiche** che possono colpire il **potenziale adipogenetico della prole** (Waterland, 2014). Tobi et al., hanno, infatti, dimostrato che **l'esposizione prenatale di feti umani a carestia**, è in grado di **determinare alterazione della metilazione del DNA**, con conseguenti **modificazioni epigenetiche** che persistono per l'intera esistenza e che predispongono ad obesità e ad aumentato rischio metabolico e cardiovascolare nel corso della vita (Tobi et al., 2014).

MICROBIOTA:PONTE DI COLLEGAMENTO MATERNO -FETALE



Un'alterazione del microbiota intestinale materno durante la gestazione, l'allattamento o in entrambe le circostanze, si ripercuote sulla componente batterica della prole andando a influenzarne inoltre l'immunità adattativa sistemica

Le abitudini della madre in gravidanza e durante l'allattamento, soprattutto il **tipo di dieta, esposizione ad antibiotici, allattamento al seno** o in formula, influenzano direttamente o indirettamente il **microbiota nel nuovo nato**. Su modelli murini una **disbiosi indotta nella madre comporta un'alterazione dell'immunità adattiva nel figlio**.

In conclusione possiamo dunque affermare che il **microbiota intestinale materno**:

- **Influenza il microbiota della prole**
- **Influenza quello presente nel latte materno e potenzialmente anche quello vaginale, entrambi ponti di collegamento con il nuovo nato**
- **Altera parzialmente il profilo immunitario del neonato (MODELLI MURINI)**

Donald D. Nyangahu e colleghi della University of Cape Town, in Sudafrica



MICROBIOTA: CONNESSIONE MATERNO-FETALE

Dati generati da studi sperimentali e clinici dimostrano che il tipo di cibo che mangiamo influenza velocemente e drasticamente il microbiota (Muegge et al., Science 2011), ed il consumo di una dieta occidentale ne riduce la biodiversità (Rampelli S et al., Curr Biol 2015). Questi microrganismi svolgono un ruolo importante nel trasformare i cibi che consumiamo giornalmente, e alcuni dei metaboliti (METABOLOMA) prodotti dalla digestione microbica di alcuni cibi svolgono un ruolo chiave nel regolare il metabolismo, i livelli d'infiammazione, e la nostra salute (Clemente JC et al., Cell 2012; Thorburn AN et al., Immunity 2014).



Tra la dieta materna e il microbiota intestinale del neonato sembra esserci una forte **correlazione**, che varia di intensità in base alla modalità di nascita, ossia parto cesareo o naturale. Uno studio condotto da un team di ricercatori del Dipartimento di Epidemiologia presso la Geisel School of Medicine di Dartmouth, guidato dalla dott.ssa Sara N. Lundgren, ha infatti scoperto come il consumo abbondante di alcuni alimenti come frutta, carne rossa o latticini, durante il periodo della **gravidanza**, possano influire sul microbioma del bambino

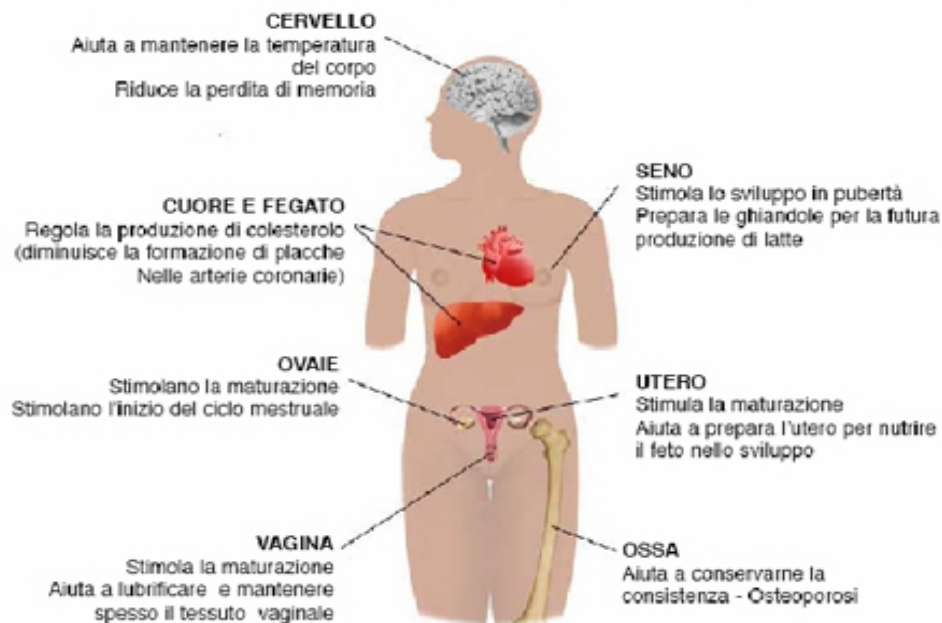


Microbi intestinali regolano gli estrogeni

La ricerca scientifica ha dimostrato che i microbi intestinali regolano molti aspetti della fisiologia umana, compresa la permeabilità intestinale, l'assorbimento dei nutrienti dal cibo e l'immunità.

Studi recenti suggeriscono che i microbi intestinali giocano, anche, un ruolo cruciale regolando i livelli di estrogeni circolanti

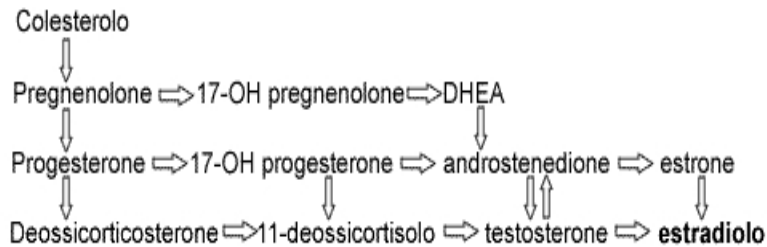
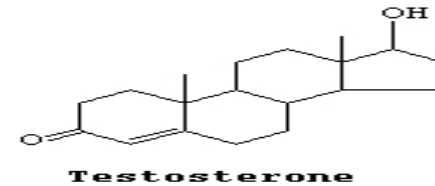
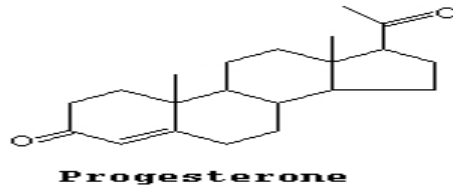
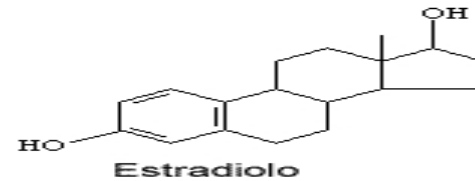
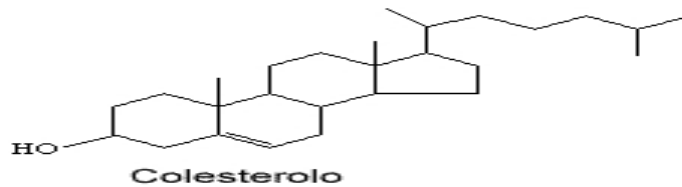
EFFETTI DEGLI ESTROGENI



Gli estrogeni: regolano la massa grassa e la differenziazione degli adipociti, la funzione riproduttiva femminile, la salute cardiovascolare, il turnover osseo, la replicazione cellulare



IL COLESTEROLO “SEGUE” IL CICLO MESTRUALE



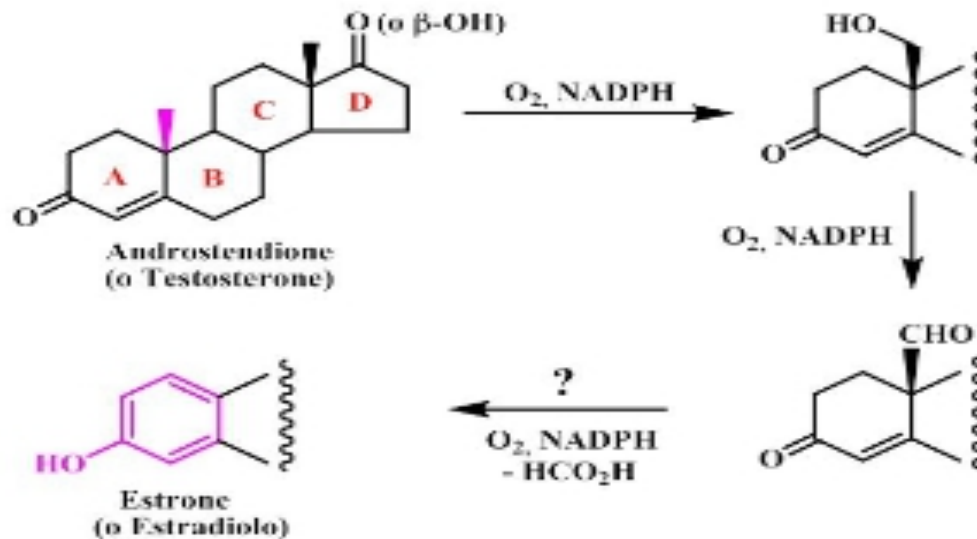
Il **colesterolo** costituisce il **composto base** nei processi di sintesi di:
Ormoni steroidei delle ghiandole surrenali (aldosterone, cortisolo) e delle gonadi (testosterone, estradiolo, ecc.).

260 donne esaminate , il 14% aveva livelli di colesterolo totale considerati alti se il prelievo era eseguito nella fase follicolare del ciclo, subito dopo le mestruazioni, ma questa percentuale scendeva all’8% se il dosaggio era eseguito nelle settimane successive, poco prima delle mestruazioni successive

Sunni Mumford, della University of North Carolina a Chapel Hill, che ha coordinato il lavoro pubblicato sul *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*



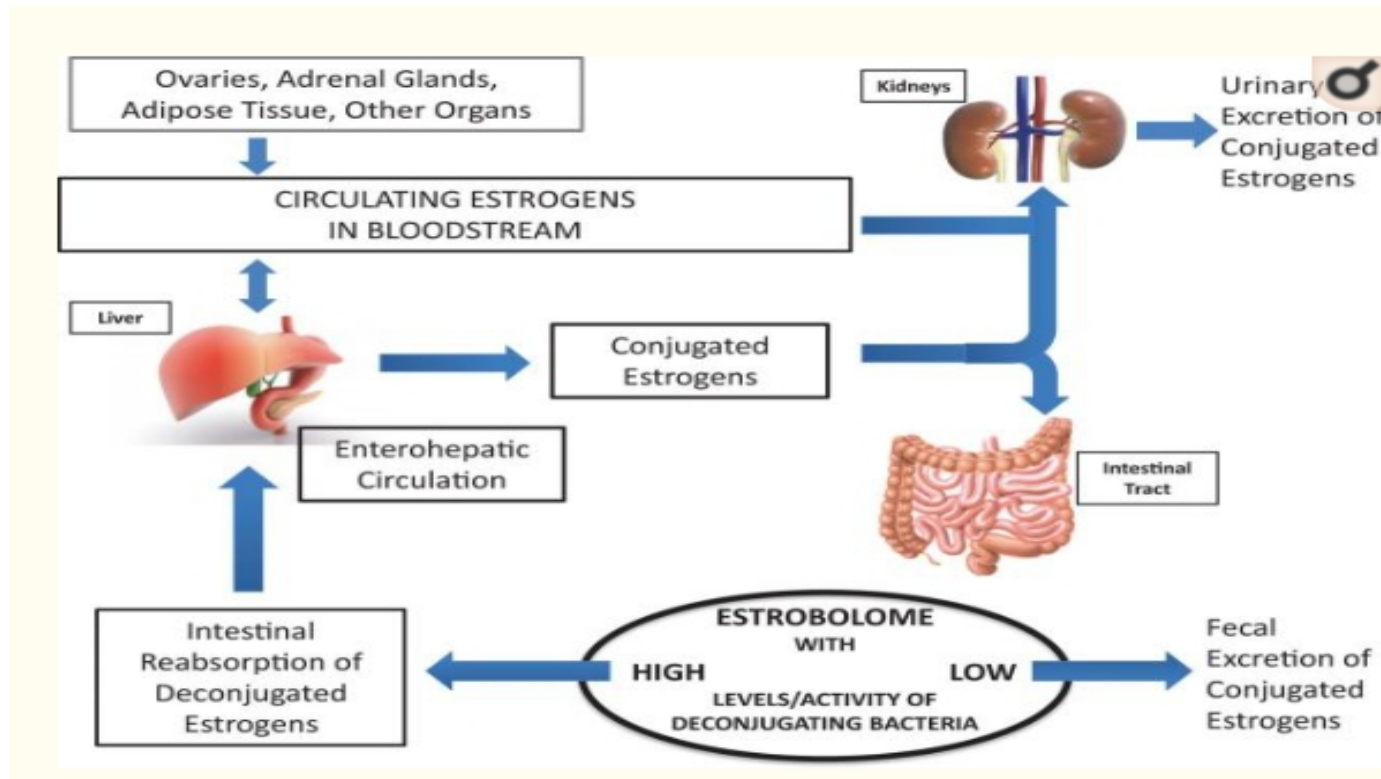
Gli estrogeni sono ormoni steroidei femminili, ma rivestono importanti funzioni anche nel maschio. Essi sono prodotti a partire dagli androgeni, mediante una conversione enzimatica catalizzata dall'enzima aromatasi, una ossidasi a funzione mista, appartenente alla famiglia dei citocromi P450, così chiamata perché catalizza la trasformazione dell'anello ciclico a degli steroidi in un anello aromatico (o benzenico), oltre a rimuovere il carbonio metilico C-19 dalla struttura steroidea.



Reazione di Conversione degli Androgeni in Estrogeni catalizzata dall'Aromatasi

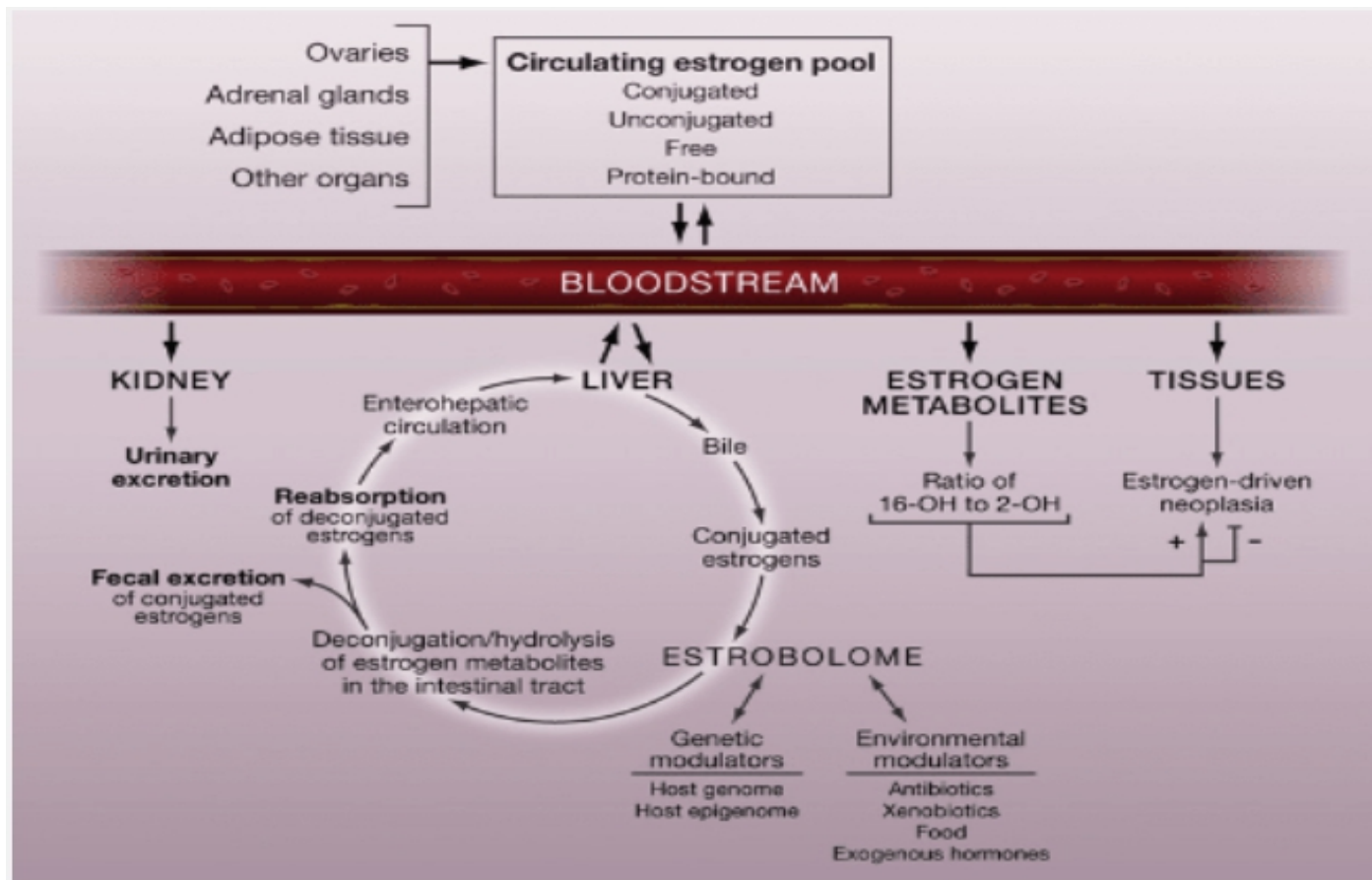


L'estroboloma influenza i livelli di estrogeni circolanti ed escreti



L'estroboloma produce un enzima, la **beta-glucuronidasi**, che deconiuga gli estrogeni nella loro forma attiva, rendendoli liberi e disponibili a legarsi ai recettori per gli estrogeni, influenzando i processi fisiologici estrogeno-dipendenti. Un'alterazione dell'estroboloma (disbiosi) e delle sue funzioni regolatrici porta come conseguenza un disequilibrio di tutte le funzioni appena elencate, promuovendo l'insorgere di patologie croniche.

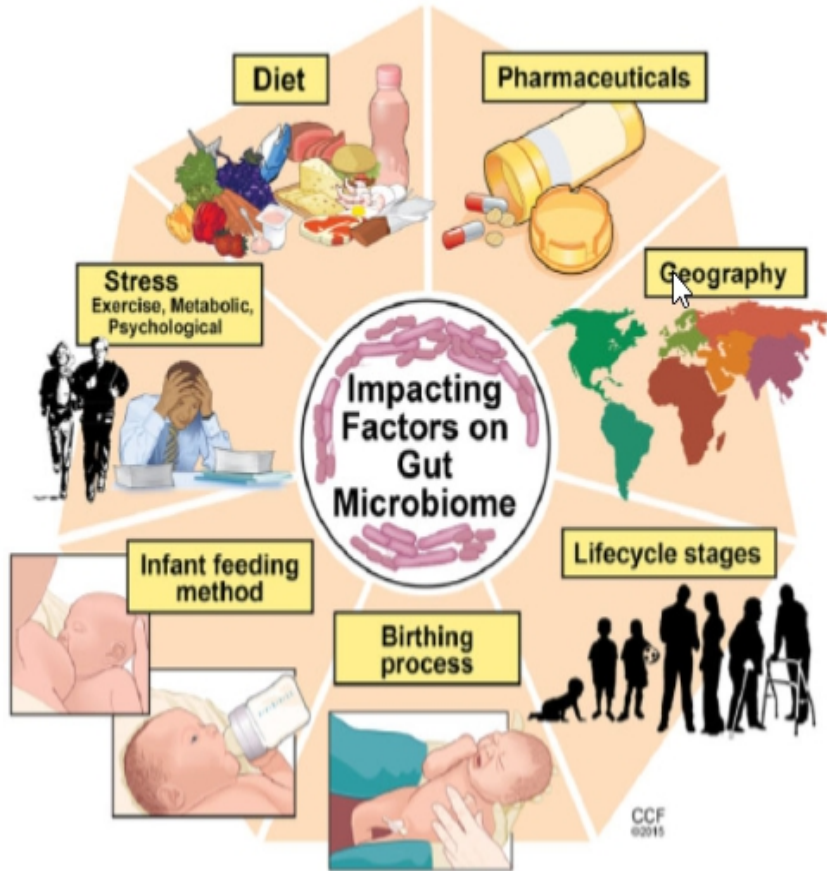




The estrobolome, the aggregate of enteric bacterial genes whose products are capable of metabolizing estrogens, acts on conjugated estrogens and estrogen metabolites with downstream physiologic effects. An estrobolome enriched in genes encoding enzymes favoring deconjugation promotes reabsorption of free estrogens that contribute to the host's total estrogen burden. (Plottel CS, Blaser MJ, Cell Host & Microbe, 2011)



CAUSE CHE POTREBBERO DETERMINARE L'ALTERAZIONE DELL'ESTROBOLOMA



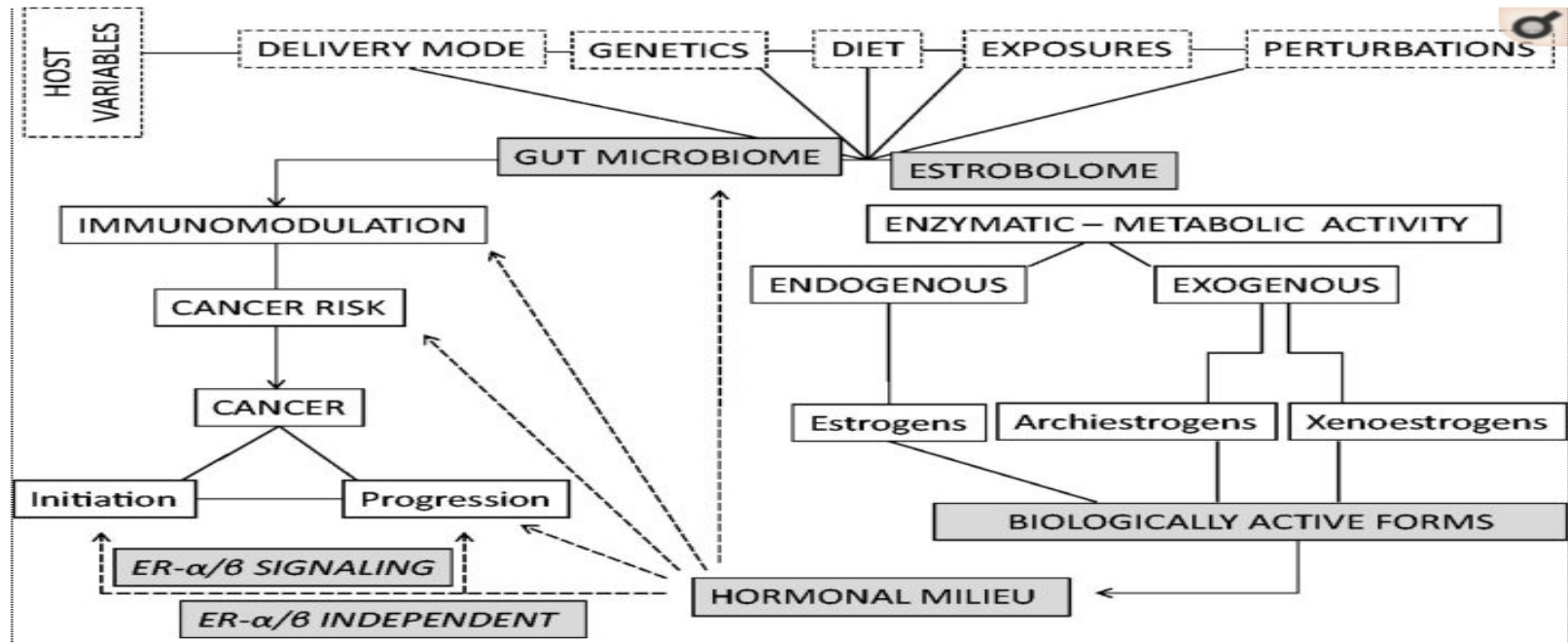
Ciò che altera l'equilibrio del microbioma intestinale può alterare l'estroboloma:

- dieta
- stile di vita
- uso inappropriato di farmaci e antibiotici
- disregolatori endocrini (pesticidi, residui tossici nella plastica, OGM)
- consumo di fitoestrogeni (SOIA)

I **fitoestrogeni** possono avere un ruolo estrogenico e/o anti estrogenico. L'estroboloma potrebbe essere il mediatore di tali effetti sugli estrogeni endogeni



La circolazione enteroepatica degli estrogeni

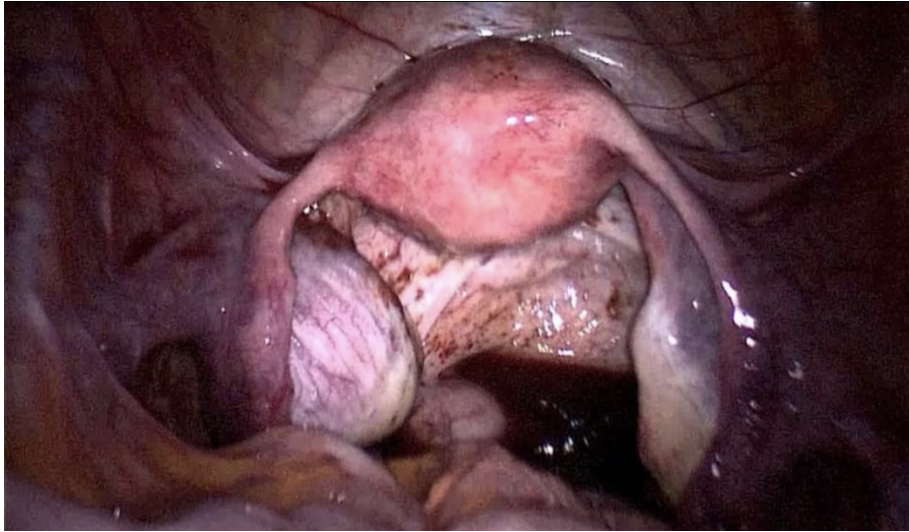


Gli estrogeni sono prodotti principalmente nelle ovaie, nelle ghiandole surrenali e nel tessuto adiposo e circolano nel flusso sanguigno in forma libera o legata alle proteine dopo essere metabolizzati dal fegato, dove gli estrogeni e i loro metaboliti vengono coniugati. Gli estrogeni coniugati escreti nella bile possono essere scomposti da specie batteriche nell'intestino, ESTROBOLOMA, che svolge la sua funzione attraverso l'azione enzimatica della beta glucuronidasi. La composizione e funzione dell'estroboloma può essere modulata da fattori come antibiotici, farmaci e dieta.

Adattato da Plottel SC, Blaser MJ. Microbioma e malignità. Cellula host Microbe. 2011; 10 (4): 324-335



ENDOMETRIOSI



Patologia caratterizzata dalla crescita di tessuto endometriale al di fuori dell'utero, risponde ai livelli di estrogeni circolanti. È stata dimostrata un'associazione tra endometriosi e disbiosi e tra endometriosi ed una carenza di lactobacilli parallelamente ad un aumento di gram-negativi patogeni. La disbiosi interessa l'intestino, la vagina e l'endometrio.

In questo caso l'estroboloma potrebbe produrre quantità eccessive di beta-glucuronidasi, aumentando gli estrogeni liberi e attivi, alterando l'equilibrio ormonale.

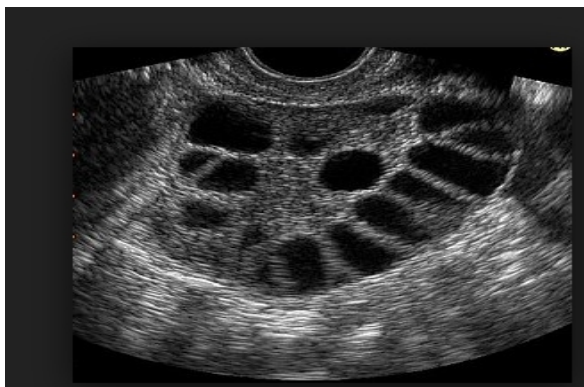
In un modello animale di endometriosi, la somministrazione di *Lactobacillus gasseri* ha soppresso la crescita ectopica di tessuto endometriale



Kresser Criss The Gut–Hormone Connection: How Gut Microbes Influence Estrogen Levels November 15, 2017 Kresser Institute

MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI

PCOS. Sindrome dell'ovaio policistico. Sindrome di Stein-Levental



La sindrome dell'ovaio policistico è caratterizzata da un aumento degli androgeni. Un'alterazione dell'estroboloma potrebbe influenzare negativamente la patologia attraverso una riduzione dell'enzima beta-glucuronidasi, abbassando ulteriormente gli estrogeni rispetto agli androgeni.

La disbiosi è una condizione frequente nella PCOS, tanto che il trapianto fecale (quindi una modulazione del microbioma/estroboloma) ha migliorato il quadro ormonale in modelli animali

phylum Bacteroidetes



Relativamente più elevato

phylum Tenericutes



Associato a parametri riproduttivi

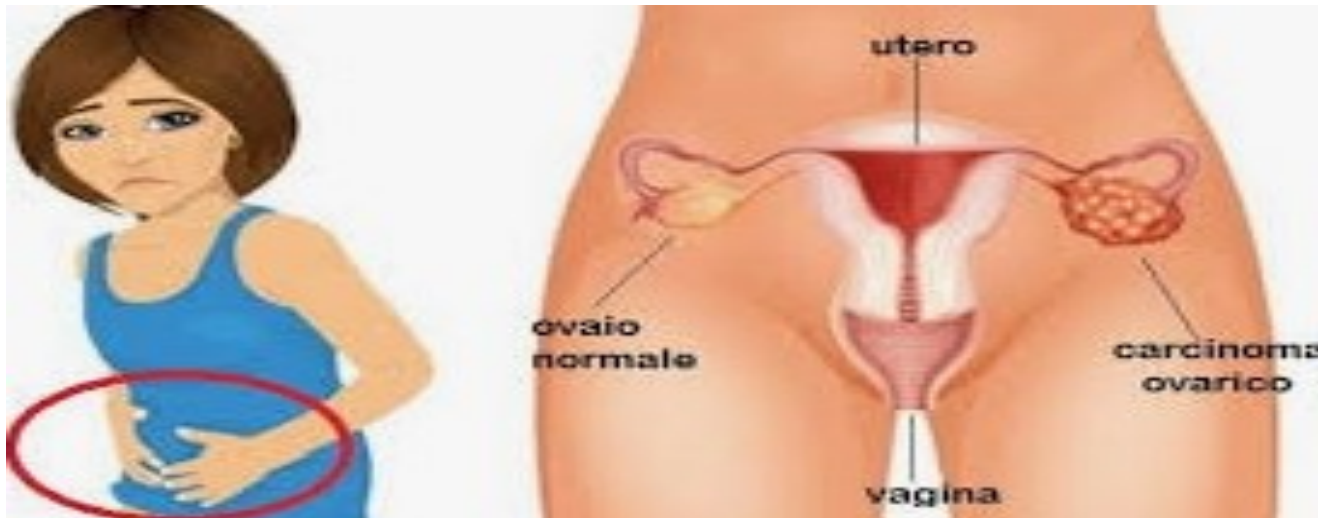
I pazienti con PCOS hanno una minore diversità e un profilo filogenetico alterato nel microbioma delle feci, che è associato a parametri clinici. La disfunzione della barriera intestinale e la tossicità endogena non sono fattori trainanti, ma possono contribuire al fenotipo clinico in alcuni pazienti PCOS

Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study, 2017

CARCINOMA OVARICO

E' una delle neoplasie più letali del sistema riproduttivo femminile. **5200 i nuovi casi annui di malattia in Italia.** Nelle prime fasi del suo sviluppo, decorre in maniera pressochè asintomatica. Nelle fasi avanzate della carcinogenesi ,i sintomi sono aspecifici

- Coliche addominali
- Dispepsia , inappetenza
- Stipsi , disturbi urinari



La disbiosi del microbioma è stata associata allo stato patologico, compreso il cancro. Si può avere una alterazione del microbioma che interessa tutti gli istotipi di tumore ovarico. La caratteristica del microbioma del cancro ovarico fornisce informazioni per lo sviluppo di terapie mirate contro i tumori ovarici



ASCO (American Society of Clinical Oncology) CHICAGO 31/05/2019-05/06/2019
Microbioma intestinale: ecco come influenza la risposta alla terapia anti-tumorale
*Una delle maggiori esperte nel campo, la francese **Laurence Zitvogel***, presente all'ASCO, ha fatto una panoramica sullo stato dell'arte delle ricerche sul rapporto tra batteri intestinali, cancro e risposta alla terapia anti-tumorale. Una relazione delicata che può fare la differenza tra lo stato di salute e la comparsa di un tumore, tra il successo o il fallimento della terapia, con immunoterapici, innanzitutto ma anche con gli altri trattamenti tradizionali come la chemioterapia. Allo studio anche una serie di tentativi di 'manipolazione' del microbioma intestinale per migliorare la risposta alle terapie anti-cancro*

*professore di immunologia e biologia all'Università di Parigi e direttore scientifico del dipartimento di immuno-oncologia al Gustav-Roussy a Villejuif (Francia)



Innovazioni terapeutiche nel trattamento del tumore ovarico.

Analisi del percorso per lo sviluppo terapeutico: dal platino all'immunoterapia

GESUINO ANGIUS¹, PIERANGELA SEPE¹, ANSELMO PAPA¹, SILVERIO TOMAO¹, FEDERICA TOMAO²

¹Unità di Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Biotecnologie, Sapienza Università di Roma; ²Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

Bando di ricerca dell'Università di Bologna 22/11/2017

VARIAZIONI DEL MICROBIOMA INTESTINALE NELLE PAZIENTI CON TUMORE OVARICO

La correlazione fra disbiosi intestinale e cancro ovarico è stata dimostrata solo su modelli murini. Il microbiota intestinale sembra avere un ruolo di rilievo nella carcinogenesi, inoltre da studi sui topi il microbiota intestinale può interferire sull'efficacia dei trattamenti chemioterapici e l'alterazione del microbiota correla con una scarsa risposta alla chemioterapia. Attualmente non esistono studi che caratterizzino la composizione del microbioma intestinale nelle donne con carcinoma ovarico e che analizzino le variazioni di quest'ultimo durante le varie fasi dei trattamenti (chirurgia, chemioterapia) e durante il follow up.

Lo studio dovrà valutare la variazione del microbiota intestinale nelle varie fasi della storia del tumore ovarico mediante la raccolta di campioni fecali delle pazienti nelle fasi di cura e follow up.

Take home messages

- *Passato:* solo chemioterapia.
- *Presente:* non solo chemioterapia, ma anche anti-VEGF, PARP.
- *Futuro immediato:* sviluppo dei farmaci immunoterapici di recente introduzione in altre neoplasie, come nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab.
- *Futuro a lungo termine:* sviluppo di nuove terapie bersaglio (immunoterapia, vaccini, anticorpi, ecc.) sempre più personalizzate con risultati solidi.
- *Obiettivo futuro:* combinazioni delle terapie bersaglio per aumento dei benefici e riduzione degli effetti avversi con l'abbandono della chemioterapia.



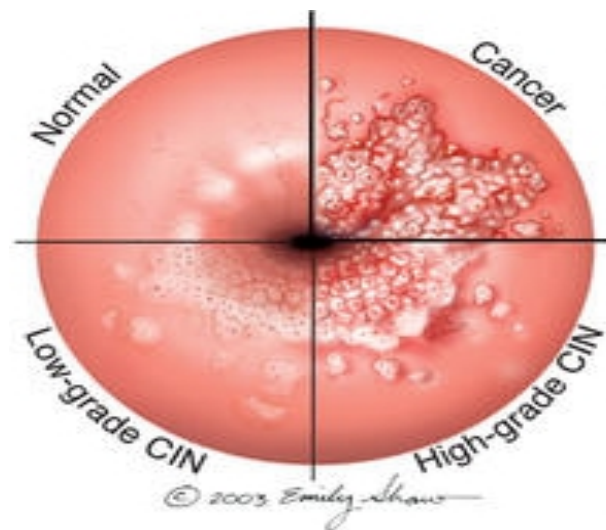
CERVICOCARCINOMA

È IL TERZO TUMORE PIÙ COMUNE NELLE DONNE IN TUTTO IL MONDO E I PAPILOMAVIRUS UMANI (HPV) SONO CONSIDERATI LA CAUSA PIÙ IMPORTANTE A TRASMISSIONE SESSUALE DI NEOPLASIA INTRAEPITELIALE CERVICALE (CIN) E ADENOCARCINOMA CERVICALE.

L'infezione da papillomavirus umano (HPV) è stata identificata come una causa importante di lesioni cervicali precancerose o cancerose

Alcuni studi hanno dimostrato che la composizione del microbiota cervicale è associata all'acquisizione, alla riattivazione o alla clearance tardiva dell'infezione da HPV cervicale e persino alla gravità della CIN, suggerendo un possibile ruolo della composizione microbica nella carcinogenesi cervicale attraverso il potenziamento dell'infezione da HPV.

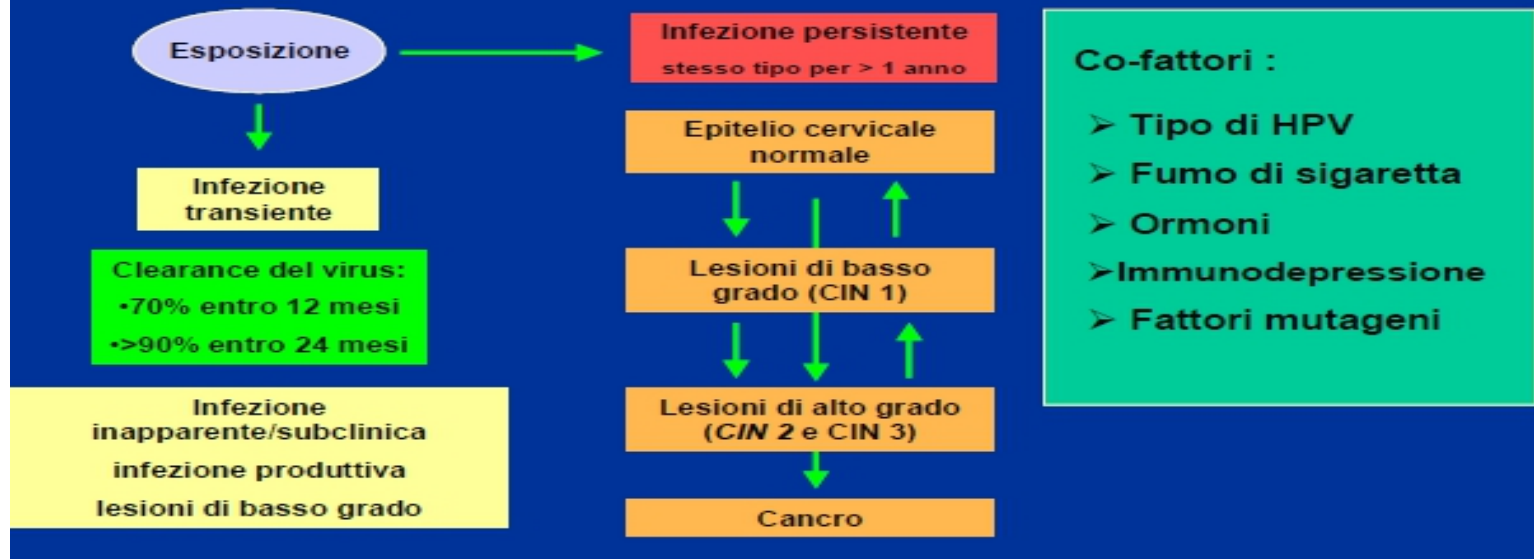
Si calcola che, nel corso della propria vita, oltre il 70% delle donne contragga un'infezione genitale da HPV; fortunatamente, la grande maggioranza di queste infezioni è asintomatica e destinata a scomparire spontaneamente nel corso di pochi mesi grazie al solo sforzo del proprio sistema immunitario.



Si stima che il rischio di sviluppare un tumore della cervice uterina nell'arco della vita di una donna è di 1 su 158. (AIRTUM, I numeri del cancro in Italia 2018)



Storia naturale dell'infezione cervicale da HPV



IL PAPILOMA UMANO :

- Si **replica** all'interno dell'epitelio squamoso stratificato
- **Penetra** nell'epitelio attraverso microabrasioni
- **Infetta** le cellule dello strato basale
- **Sfrutta** la differenziazione cellulare per regolare la propria replicazione

Tale condizione è necessaria ma non sufficiente



Sono state identificate oltre 120 specie di Lactobacillus e ne sono state rilevate più di 20 nella vagina. Tipicamente, una o due specie di Lactobacilli sono predominanti

L. crispatus
L. Jensenii

Più comuni nelle donne bianche

L. crispatus
L. gasseri

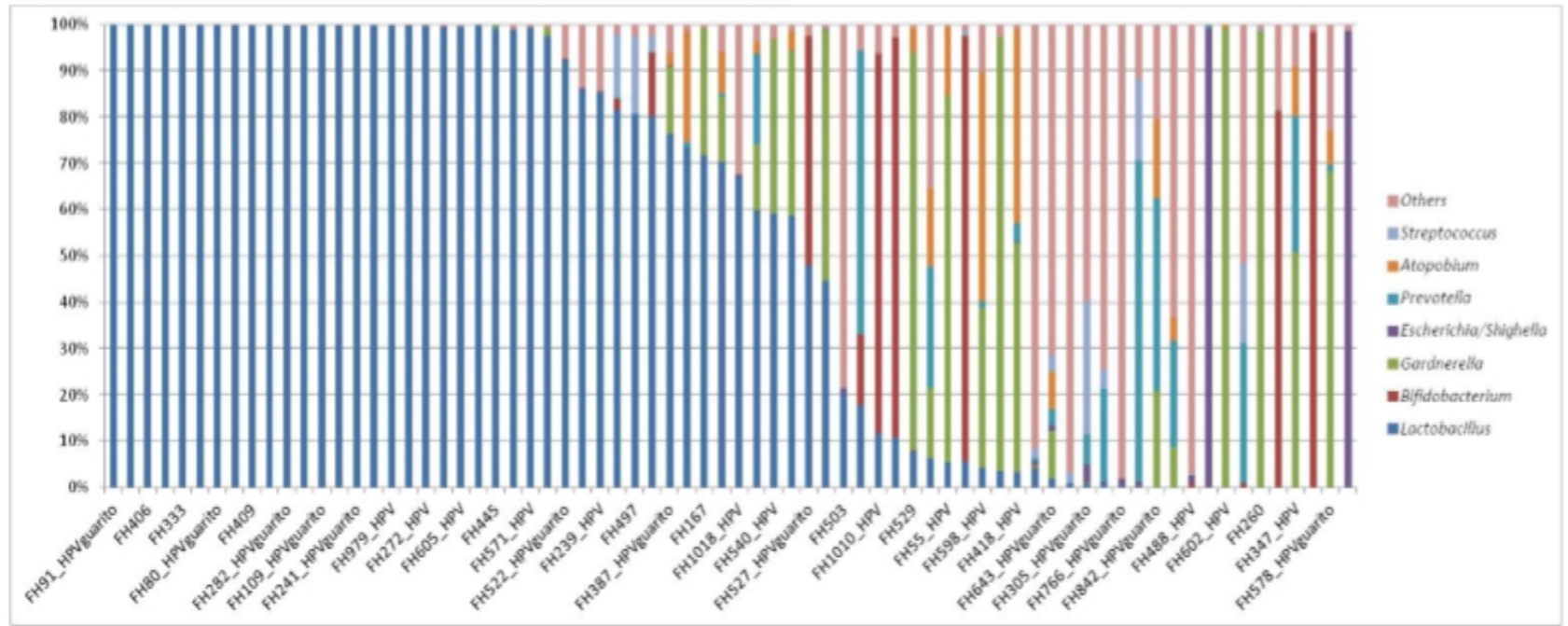
Più comuni nelle donne giapponesi

L. Crispatus
L. iners
L. gasseri

Più comuni nelle donne cinesi.



Figura 2 Abbondanza relativa del microbiota batterico vaginale (livello di genere) .



I dati ottenuti mostrano che **nelle donne HPV negative** la biodiversità è significativamente inferiore rispetto alle pazienti HPV positive suggerendo che un **microbiota semplificato**, dominato dal genere **Lactobacillus** è maggiormente **compatibile con lo stato di equilibrio fisiologico** (es. mantenimento del pH) che garantisce un corretto stato di commensalismo in età fertile. La prevalenza del genere Lactobacillus (53%) **correla con la protezione dell'infezione HPV** . Dai nostri dati emergono due valori soglia correlati alla assenza di infezione o alla sua guarigione: Lactobacillus 75% e Bifidobacterius 6%. Inoltre nel gruppo di pazienti con infezione persistente è possibile rilevare un'abbondanza relativa (range 5-27%) di specie potenzialmente **patogene quali Gardnerella, Prevotella, E.Coli/Shigella**. Sono **necessarie ulteriori indagini statistiche per verificare "patterns" di microbiomi significativamente associati alla persistenza dell'infezione da HPV**

Sani Cristina Laboratorio Regionale HPV e Biologia Molecolare, LRPO, ISPO Firenze c.sani@ispo.toscana.it

Carozzi F Laboratorio Regionale HPV e Biologia Molecolare, LRPO, ISPO Firenze Iossa A. S.C. Screening e Prevenzione Secondaria, ISPO Firenze

Torcia M. Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze. De Filippo C. Consiglio Nazionale delle ricerche –IBIMET, Firenze

Pavarini L. Consiglio Nazionale delle ricerche –IBIMET, Firenze Clemente A. Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze.

Rivero D. Dipartimento di Biologia, Università di Firenze

MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI



CARCINOMA ENDOMETRIALE

E' la principale neoplasia dell'utero e il più frequente tumore ginecologico nei paesi maggiormente industrializzati, occupando il quarto posto tra le cause di cancro nel sesso femminile, dopo il tumore della mammella, del colon e del polmone

FATTORI DI RISCHIO Clinico-epidemiologici



- Familiarità. Età. Razza bianca
- Esposizione estrogenica protratta non bilanciata (progestinici)
- Menarca precoce -Menopausa tardiva
- Obesità (prevalenza estrogenica) (rischio proporzionato a BMI)
- Ipertensione
- Diabete
- Calcolosi della colecisti
- Associazione con i tumori della mammella , ovaio, colon
- Uso di antiestrogeni (tamoxifene)
- Irregolarità del ciclo mestruale (cicli anovulatori)
- Nulliparità

Gli studi sul cancro dell'endometrio hanno portato a una serie di fattori di rischio genetici e ambientali ben definiti ma meccanicamente non collegati.



MICROBIOMA ENDOMETRIALE

Il MICROBIOMA è uno dei modulatori emergenti tra i **trigger ambientali** e **l'espressione genetica**. Le indagini sulla composizione del microbioma uterino hanno fatto emergere il suo ruolo putativo nel cancro endometriale

Diversi taxa significativamente arricchiti sono stati trovati in campioni appartenenti alla coorte di cancro dell'endometrio: **Firmicutes** (Anaerostipes, ph2, Dialister, Peptoniphilus, 1-68, Ruminococcus, e Anaerotruncus), **Spirochaetes** (Treponema), **Actinobacteria** (Atopobium), **Bacteroidetes** (Bacteroidi e Porphyromonas) e **Proteobatteri** (Artrorospira). Ma la presenza vaginale simultanea di **Atopobium**, **Porphyromonas somerae** (99%) e pH vaginale elevato (>4.5) sono stati trovati associati con lo stato della malattia.

Questi risultati, considerata l'associazione documentata dei microrganismi identificati con altre patologie, suggeriscono la possibilità di un ruolo del microbioma nella manifestazione, nell'eziologia o nella progressione del cancro endometriale che dovrebbe essere ulteriormente studiata

Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer.

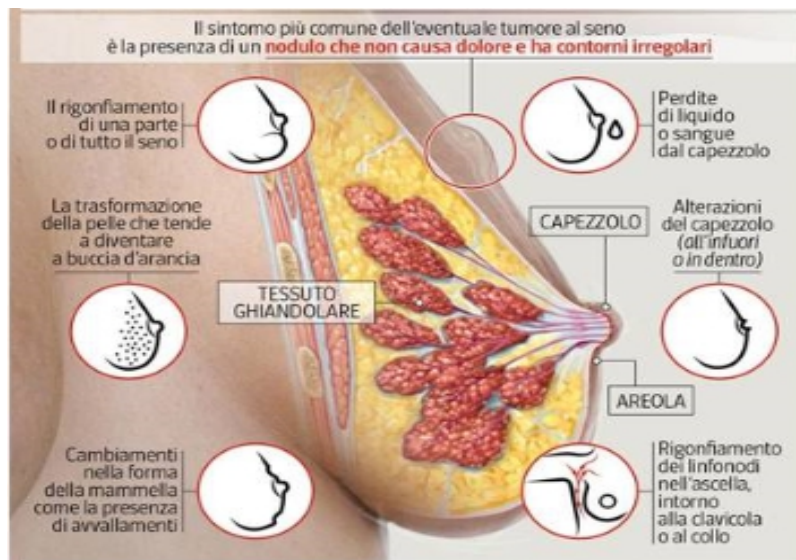
Walther-António MR¹, Chen J², Multinu F³, Hokenstad A³, Distad TJ⁴, Cheek EH⁴, Keeney GL⁴, Creedon DJ^{3,5}, Nelson H^{1,6},

Mariani A⁷, Chia N^{8,9,10}.



MICROBIOTA INTESTINALE E CARCINOMA MAMMARIO

I dati di uno studio casi-controlli pubblicati sulla prestigiosa rivista “The Journal of the National Cancer Institute” suggeriscono che la composizione del MICROBIOTA intestinale sia in grado di influenzare il rischio di sviluppare il cancro alla mammella, indipendentemente dai livelli di estrogeni circolanti (Goedert JJ et al., JNCI 2015)

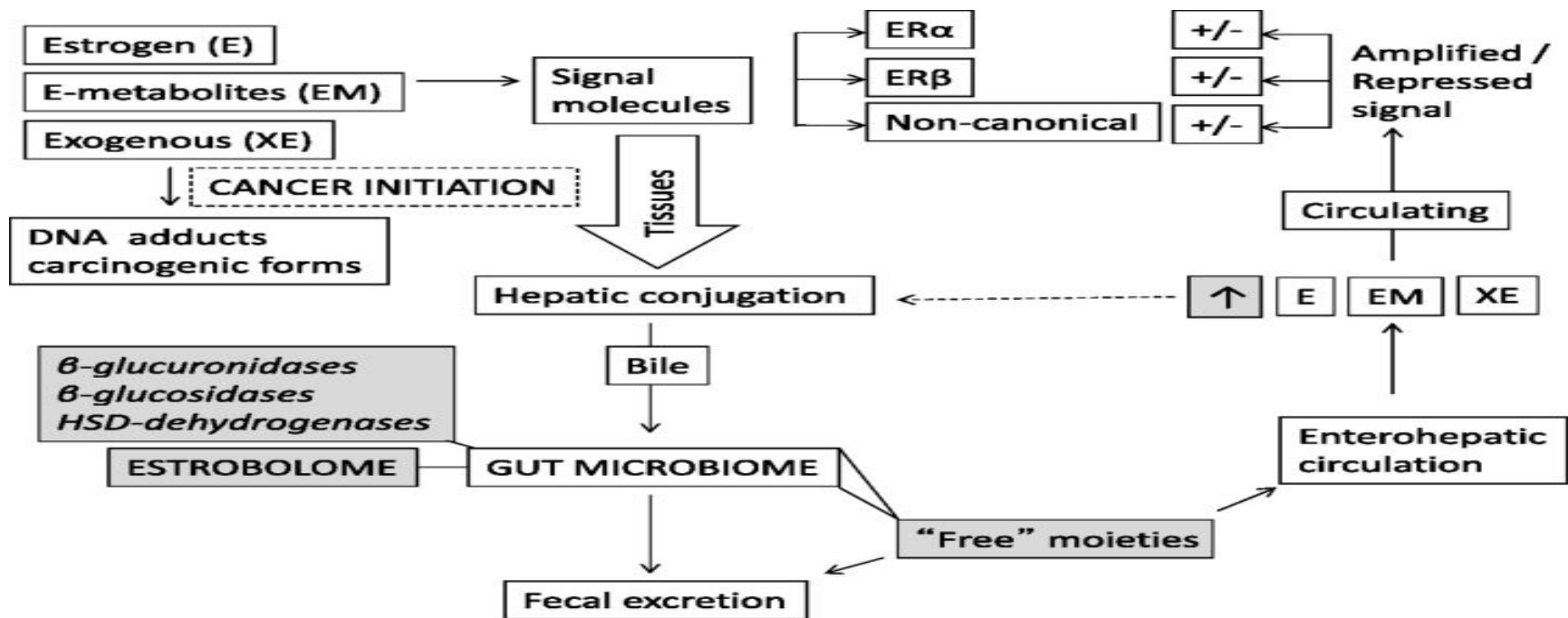


L'alcol stimola la **produzione di estrogeni e androgeni** circolanti nel sangue, ormoni importanti nella crescita e nello sviluppo del tessuto del seno. Se tali ormoni sono in eccesso, aumenta il rischio di tumori ER-positivi nelle donne in postmenopausa

Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. assunzione di alcol e rischio di cancro al seno definito da estrogeni e lo stato del recettore del progesterone – una meta-analisi di studi epidemiologici. Int J cancro. 2008 e 122 di (8): 1832 – 1841. [PubMed] [Google Scholar]

In questo studio le donne in post-menopausa, con una diagnosi recente di carcinoma mammario, avevano un microbiota intestinale che conteneva meno specie batteriche di quello di simili donne senza cancro al seno. Inoltre, le donne con cancro al seno avevano **concentrazioni più elevate** di **Clostridiaceae**, **Faecalibacterium** e **Ruminococcaceae**, e **livelli più bassi** di **Dorea** e **Lachnospiraceae**





Forme di **estrogeni endogeni** (E) tra cui E2 (**estradiolo**) e E1 (**estrone**) metaboliti dell'estrogeno come le frazioni hydroxylated, e gli estrogeni esogeni non rilevanti per la carcinogenesi del tessuto mammario. Gli estrogeni agiscono come molecole di segnalazione attraverso diversi percorsi, tra cui i percorsi canonici (recettori alfa e beta) e meccanismi non canonici. I recettori per gli estrogeni sono ampiamente distribuiti nei tessuti. L'estrogeno circola liberamente e legato alle proteine. Nel fegato, gli estrogeni subiscono l'interconversione E2 e E1 e il metabolismo del primo passaggio. La coniugazione epatica di estrogeni consente l'escrezione biliare di estrogeni coniugati e metaboliti dell'estrogeno coniugato nel tratto gastro-intestinale in cui beta-glucuronidasi, glucosidasi, e idrossisteroide deidrogenasi di origine batterica (il frazione estroboloma del microbioma) rigenerano forme "libere" di tali molecole. La circolazione entero-epatica contribuisce quindi ai livelli plasmatici di estrogeni e dei loro metaboliti. Un estroboloma arricchito di batteri la cui attività enzimatica è più alta nella funzione deconiugativa e idrossilante porterebbe a maggiori livelli relativi di estrogeni liberi circolanti.

La maggior parte dei tumori della mammella e dell'ovaio sono sporadici. Una piccola, ma significativa percentuale dei tumori è *ereditaria* (7-10%)
Al tumore ereditario della mammella e dell'ovaio sono state associate mutazioni su specifici geni, che sono stati chiamati BRCA1 e BRCA2 (BR per breast=seno e CA per cancer=cancro)

gene BRCA1

45-60% (contro il 10% della popolazione generale) di sviluppare un tumore mammario
e 20-40% (rispetto all'1-2% della popolazione generale) di sviluppare un tumore ovarico nell'arco della vita

gene BRCA2

25-40% di sviluppare un tumore mammario
e 10-20% di sviluppare un tumore ovarico nell'arco della vita

I lattobacilli somministrati per bocca ad alcune donne sono poi stati ritrovati nei tessuto mammario, intenti ad esercitare una funzione antitumorale

L'alterazione del microbioma intestinale e dei tessuti quali endometrio e mammella potrebbe aumentare l'attività della beta-glucuronidasi e quindi i livelli di estrogeni liberi e attivi che, legandosi ai recettori, promuoverebbero la proliferazione cellulare di quei tessuti sensibili all'attività estrogenica.

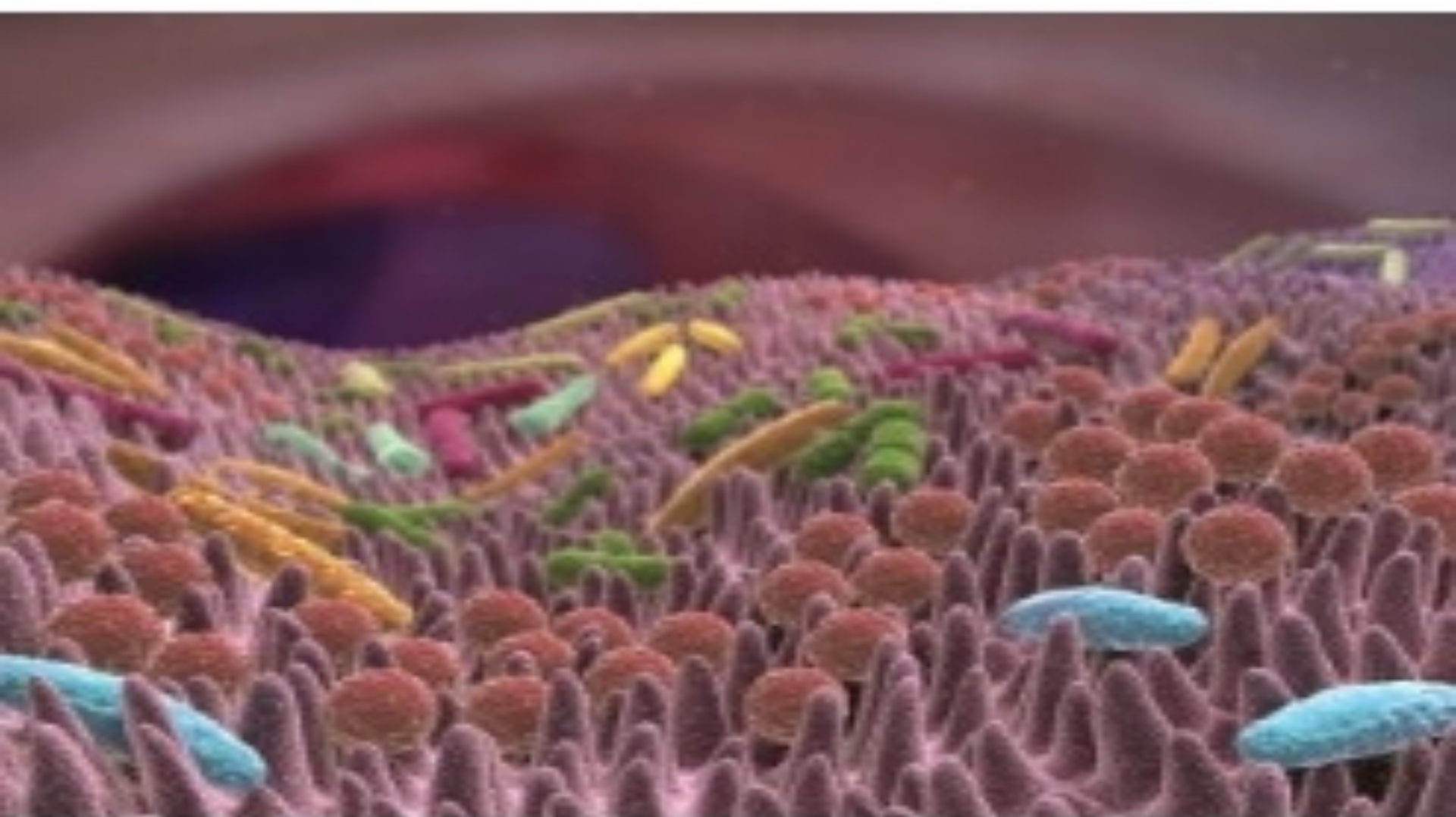
L'eubiosi intestinale è in grado di influenzare positivamente il microbiota di tessuti quali endometrio, mammella, ovaio. I lactobacilli intestinali potrebbero raggiungere tessuti ed esplicare un'azione anticancerogena



MA TUTTO QUESTO SARA' VERO?



MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



MICROBIOTA NEL DETERMINISMO DELLE PATOLOGIE E INTERAZIONE CON I FARMACI