

CORNER OF EVIDENCE

*Speciale
Salute al femminile*

LA LETTERATURA OFFRE SPUNTI DI GRANDE UTILITÀ PER L'AGGIORNAMENTO DEL FARMACISTA E LE EVIDENZE RICAVATE DALLA RICERCA POSSONO ESSERE TRASFERITE AL PUBBLICO CON LA MEDIAZIONE DEL FARMACISTA

HPV

L'IMPORTANZA DEL MICROBIOTA VAGINALE COME ARMA DI PREVENZIONE



DI **ERIKA LUPI**,
FARMACISTA

IL CANCRO DELLA CERVICE DELL'UTERO È IL TERZO TUMORE PIÙ COMUNE NELLE DONNE IN TUTTO IL MONDO E I PAPPILLOMAVIRUS 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 infatti riconosciuta come una causa importante di lesioni cervicali precancerose o cancro, tuttavia è necessaria ma non sufficiente per il processo di carcinogenesi cervicale. Pertanto, oltre all'infezione da HPV, ci sono altri fattori che contribuiscono al processo di carcinogenesi cervicale.

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.

Esistono oltre 100 sottotipi di HPV, 13 sono identificati come ad alto rischio e causa di cancro cervicale nel 100% dei casi. Gli HPV-16 e -18 sono i più oncogeni e sono responsabili di circa il 70% dei casi. L'età massima per l'infezione nelle ragazze è di circa 20 anni. Si stima che l'80% delle donne, di un'età di 50 anni e sessualmente attive, sia stata infettata nel corso della propria vita. Oltre il 90% delle infezioni da HPV sono transitorie e vengono compensate da una risposta immunitaria, non ancora completamente compresa, entro 6-18 mesi, sebbene possa verificarsi una nuova infezione con la stessa o diversa tipologia HPV.

La persistenza del virus è essenziale per lo sviluppo della CIN di alto grado e del cancro del collo dell'utero e i fattori correlati a tassi di persistenza più elevati includono età, immunodeficienza, fumo, contraccettivi orali e infezione da *Chlamydia trachomatis*. I risultati di studi recenti indicano che il microbiota cervicovaginale svolge un ruolo sostanziale nella persistenza o regressione del virus e della successiva malattia.

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. Ad esempio, *L. crispatus* e *L. jensenii* sono i generi più comuni per le donne bianche, mentre *L. crispatus* e *L. gasseri* sono più comuni nelle donne giapponesi mentre *L. crispatus*, *L. iners* e *L. gasseri* sono i generi più comuni nelle donne cinesi.

STUDI SUL MICROBIOTA GASTROINTESTINALE HANNO DIMOSTRATO CHE I BATTERI MANTENGONO L'OMEOSTASI CON L'OSPITE IN UN INTESTINO SANO

I membri di *Lactobacillus* da noi più comuni sono: *L. gallinarum* che è il più abbondante (64%), seguito da *L. iners* (59%) e *L. gasseri* (33%). Il secondo genere predominante riscontrato è stato *Gardnerella vaginalis* (20%), seguito da *Atopobium vaginae* (10%).

L. gasseri è la specie principale rilevata più frequentemente nelle donne positive all'HPV. Esso promuove una colonizzazione vaginale dal retto e uno studio sulle donne omosessuali ha trovato un'associazione tra *L. gasseri* e BV mentre la prevalenza di *L. crispatus* è significativamente ridotta nelle donne con infezione da HPV. Studi sul microbiota gastrointestinale hanno dimostrato che i batteri mantengono l'omeostasi con l'ospite in un intestino sano. Quando la disbiosi batterica (squilibrio microbico) si verifica nell'intestino, l'ospite può manifestare infiammazione, una perdita della funzione di barriera e malattie gravi come la colite ulcerosa, il morbo di Crohn e il cancro del colon-retto. Così accade anche per il tratto genitale femminile, che è un habitat importante per il microbiota umano. Lo studio del microbiota vaginale "normale" rivela in genere le specie *Lactobacillus* come il genere predominante nella vagina, che aiuta a promuovere un ambiente vaginale sano.

Infatti *Lactobacillus* spp. impedisce la colonizzazione di specie associate alla vaginosi batterica attraverso il mantenimento di un basso pH e la produzione di batteriocina. Ciò è importante per il mantenimento della funzione della barriera epiteliale cervicale che inibisce l'entrata di HPV ai cheratinociti basali. Questo genere è ben noto per esprimere enzimi capaci di fermentazione del glicogeno, che è presente ad alti livelli nell'epitelio cervicale e vaginale estrogenizzato, producendo così grandi quantità di acido lattico. Di conseguenza, una forte correlazione tra abbondanza di *Lactobacillus* spp. e basso pH esiste. Questo ambiente acido può inibire la crescita di diverse specie potenzialmente patogene, come la *Chlamydia trachomatis*, la *Neisseria gonorrhoeae* e la *Gardnerella vaginalis*, ma fornisce un supporto ottimale per la funzione metabolica cellulare della cervice e della vagina. In uno studio il pH vaginale superiore a 5 è risultato significativamente associato a un aumento del 10-20% del rischio di positività dell'HPV nelle donne in premenopausa. Inoltre, è stato recentemente dimostrato che alte concentrazioni di lattato prodotto dal microbiota di *L. crispatus* aumentano la viscosità del muco cervicovaginale e aumentano la sua potenzialità di intrappolamento di particelle virali.

Oltre ad influenzare il pH, le specie che sono protettive possono inibire la crescita del patogeno attraverso l'espressione di proteine battericide e batteriostatiche come le batteriocine che si sono evolute in seguito alla competizione ecosistemica. *Gasseri*na è un esempio di tale batteriocina con attività Gram-negativa e -positiva che è stata isolata per la prima volta da *L. gasseri*, ma da allora è stata trovata prodotta da altri ceppi di *L. crispatus* e *L. reuteri*. I biotensioattivi sono un altro gruppo di peptidi escreti dai batteri che possono alterare la tensione superficiale e quindi l'adesione batterica impedendo così la formazione di biofilm, che sono associati alla crescita eccessiva di anaerobi patogeni, in particolare *G. vaginalis*.

È quindi plausibile che possa esistere un meccanismo per cui la disbiosi, la scarsità di *Lactobacillus* spp. o una combinazione dei due, crei un ambiente che promuove il ciclo vitale virale, la persistenza dell'infezione e, infine, lo sviluppo della displasia. La BV viene comunemente diagnosticata in base alla presenza di un caratteristico scarico vaginale sottile, acquoso maleodorante, che si pensa derivi dall'esfoliazione delle cellule squamose in risposta alle ammine prodotte da particolari specie batteriche e alla rottura del muco.

Progetto Stop&Start

Farbanca
sostiene la farmacia
nel suo percorso
di cambiamento
e sviluppo

Check-up aziendale
per rafforzare la struttura
patrimoniale e finanziaria
della farmacia



www.farbanca.it

Se desiderate maggiori informazioni sono a vostra disposizione il numero 848 850 850 (chiamate urbane da lunedì a venerdì 9.00-17.00) e l'indirizzo email info@farbanca.it

Messaggio promozionale. L'affiancamento della banca nell'ambito del progetto Stop&Start è gratuito.



FarBanca

BIOTON®

LE NUOVE FORMULE CONTRO STRESS E STANCHEZZA

FORZA E VIGORE
Ginseng, Mirtillo
e Zinco



**MEMORIA
E CONCENTRAZIONE**
Eleuterococco, Ginkgo-biloba,
Rhodiola r. e ALFA-GPC



BAMBINI
Acerola, Mirtillo, Fieno greco,
Pappa reale, Miele
e Fosfoferina



PAPPA REALE 1000
Vitamina B12,
Pappa reale e Miele



**NUOVO FORMATO:
14 FLACONCINI/1 AL GIORNO**

In particolari periodi dell'anno, in concomitanza con il mutare delle stagioni (inverno-primavera, estate autunno), e in coincidenza di periodi di stress e di maggiore affaticamento, c'è bisogno di **ENERGIA NUOVA**.

I prodotti della linea **BIOTON®** contengono **miscele di ingredienti naturali, Vitamine e Minerali studiate scientificamente per aumentare la capacità di concentrazione e la resistenza del tuo organismo allo STRESS** e alle sfide di ogni giorno. **Ginseng, Eleuterococco, Ginkgo Biloba, Rhodiola rosea, Acerola, Fieno greco, Pappa reale, Zinco, Mirtillo e Miele** vengono mixati in maniera sapiente e contribuiscono a dare un **sostegno efficace e sicuro nei momenti di stanchezza, spossatezza, cambi di stagione e convalescenza**.

SELLA

Scopri la Linea Bioton su:
www.sellafarmaceutici.it

**Chiedi un consiglio
al tuo Farmacista.**

La disbiosi può anche determinare una diminuzione della produzione di muco e una successiva diminuzione della cattura virale. Esiste anche la prova che l'infiammazione gioca un ruolo importante nella malattia cervicale indotta da disbiosi. Studi clinici hanno dimostrato che i livelli di citochine proinfiammatorie vaginali sono più alti nelle donne con disbiosi e che possono causare infiammazione cronica; un fattore ben noto nella carcinogenesi di numerosi tessuti nel corpo.

Il metronidazolo e la clindamicina sono gli antibiotici più comunemente prescritti per la BV. Mirano alla crescita eccessiva di anaerobi ma non sembrano avere un meccanismo d'azione che promuova attivamente il ristabilimento del *Lactobacillus* spp. In seguito al successo del trattamento con metronidazolo per la BV, una preparazione orale di *Lactobacillus rhamnosus* in combinazione con *L. reuteri* ha mostrato di aumentare la prevalenza del microbiota vaginale *Lactobacillus* nonché di migliorare i tassi di guarigione di BV quando somministrato in associazione con metronidazolo. Si pensa che questi batteri somministrati per via orale raggiungano la vagina attraverso un meccanismo scarsamente compreso che coinvolge la transizione attraverso l'ano e la pelle perineale e vaginale. Un potenziale meccanismo attraverso il quale queste specie modulano la struttura della comunità coinvolge la secrezione della batteriocina, Gasserina e Lactocina, una batteriocina simile che è particolarmente attiva contro *G. vaginalis*. I prebiotici sono carboidrati indigeribili, che comprendono le famiglie frutto-oligosaccaridi (FOS) e gluco-oligosaccaridi (GOS), che favoriscono la crescita di batteri sani già presenti nel corpo. Sono stati studiati al meglio nel tratto gastrointestinale, dove è stato dimostrato che modulano la composizione del microbiota, oltre a esercitare effetti immunomodulatori indipendenti dal microbiota. Oltre alla promozione della crescita batterica attraverso la funzione di substrato di crescita, mannosio e GMH hanno dimostrato di inibire l'adesione di *E. coli* alle cellule epiteliali della guancia umana in vitro. Quando somministrati in concomitanza con i probiotici in una preparazione simbiotica, possono aumentare la crescita delle specie probiotiche e della loro produzione di batteriocine. Questi risultati sono incoraggianti e rappresentano un intervento molto economico e sicuro con pochi effetti collaterali. Mentre sono necessari ulteriori studi per comprendere i meccanismi con cui il microbiota vaginale gioca un ruolo nella patofisiologia della malattia cervicale e per identificare la specie o il ceppo più protettivi contro la displasia e la neoplasia indotte

da HPV e le loro dosi terapeutiche, i prebiotici e i probiotici possono offrire un intervento pratico per il mondo in via di sviluppo, dove il cancro cervicale è una delle principali cause di mortalità correlata al cancro femminile. Dal 2008 in Italia, per prevenire l'infezione da HPV, è in vigore una campagna di vaccinazione contro il virus per le ragazze tra gli 11 e i 12 anni di età, quando si presume che non abbiano ancora avuto attività sessuale e non siano quindi ancora venute a contatto con il virus. I più diffusi sono due vaccini che vengono somministrati per via intramuscolare: uno bivalente e uno quadrivalente. Il primo è diretto contro i ceppi 16 e 18 del virus, in grado di causare lesioni precancerose e responsabili del 70 per cento dei tumori della cervice uterina, mentre nel secondo, alla protezione contro i ceppi citati, si aggiunge anche quella contro il 6 e l'11 che causano la formazione di condilomi a livello genitale. Nel 2017 a questi due si è aggiunto un terzo vaccino, detto 9-valente, che oltre a HPV 6, 11, 16 e 18, assicurerebbe la protezione contro altri sette sierotipi capaci di indurre il cancro.

**STUDI CLINICI HANNO
DIMOSTRATO CHE I
LIVELLI DI CITOCINE
PROINFIAMMATORIE
VAGINALI SONO PIÙ
ALTI NELLE DONNE
CON DISBIOSI E CHE
POSSONO CAUSARE
INFIAMMAZIONE
CRONICA**

DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Per entrambi i vaccini studi clinici hanno mostrato un'efficacia vicina al 98 per cento nel prevenire l'infezione dai ceppi del virus contro cui sono diretti e, conseguentemente, la possibile formazione di lesioni precancerose che nel tempo potrebbero progredire verso la forma tumorale. Tale efficacia è anche accompagnata da un buon livello di sicurezza e tollerabilità. Data la loro relativamente recente introduzione, non è invece ancora nota con certezza la durata della protezione conferita dai vaccini. Sulla base delle osservazioni fatte finora, sembra che si estenda almeno a dieci anni, ma non si può escludere che in futuro si dimostrerà necessario aggiungere successive dosi di richiamo per rafforzarne l'effetto. Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 estende la vaccinazione anche ai maschi nel loro undicesimo anno di età, sia per interrompere la circolazione del virus, sia per proteggerli da tumori più rari di quello dell'utero, ma dipendenti dagli stessi ceppi virali, come i più rari carcinomi di ano, pene, cavo orale e gola. I vaccini a disposizione contro le infezioni da HPV non sono vaccini attenuati o inattivi, contenenti cioè l'agente virale indebolito o ucciso. Sono invece costituiti dalle cosiddette Vlp: virus-like particles, particelle dell'involucro del virus che ne mimano la parte più esterna, ma sono prive del materiale genetico e, pertanto, non hanno la capacità di infettare le cellule, replicarsi e quindi causare l'infezione. I dati emersi da studi condotti oramai su milioni di ragazze hanno mostrato che i vaccini anti-HPV non provocano eventi avversi di rilievo. Tra questi i più comuni sono una leggera febbre e arrossamento e gonfiore nel punto di iniezione. Potrebbero inoltre insorgere mal di testa, disturbi gastrointestinali, un leggero senso di malessere

o dolori muscolari, ma si tratta comunque di fenomeni passeggeri. Dal 2006 al 2015 i vaccini sono stati somministrati in oltre 110 Paesi, per un numero di dosi che supera i 200 milioni e, al momento, il loro profilo di sicurezza, dopo questo esteso utilizzo, risulta rassicurante. Alla fine del 2015, il Global Advisory Committee on Vaccine Safety dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato un documento in cui conferma la loro sicurezza. Uno studio francese condotto su due milioni di ragazze suggerisce che, soprattutto nei primi tre mesi dopo la vaccinazione, potrebbe esserci un aumento di incidenza di una rara condizione autoimmune la sindrome di Guillain-Barré. La segnalazione però non è stata confermata da altri studi. Grande rilievo è stato dato in questi anni al presunto legame tra la vaccinazione contro HPV e due sindromi chiamate in sigla CRPS (complex regional pain syndrome) e POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome). La prima è una condizione dolorosa, che in genere riguarda un solo arto, e tende a sparire con il tempo. La seconda è l'accelerazione del battito cardiaco, con possibile svenimento, che segue alla rapida assunzione della posizione eretta. Si tratta in entrambi i casi di sintomi aspecifici, che potrebbero avere molte cause, e che si sovrappongono parzialmente a quelli della sindrome da affaticamento cronico, per cui uno studio osservazionale condotto nel Regno Unito non ha trovato un legame con la vaccinazione. Prodotti utilizzati finora contro condilomi acuminati esterni genitali e perianali, carcinomi basocellulari superficiali e cheratosi attiniche sono preparati topici a base di Imiquimod (Aldara, Zyclara, Immunocare) L'Imiquimod è un "immunomodulatore". Il farmaco esplica una attività antivirale indiretta, stimolando la produzione di interferon alfa (IFN alfa) e di altre citochine a livello locale. Altro trattamento topico utilizzabile direttamente dal paziente è la podofillotossina in soluzione allo 0,5% (Condyline). La podofillotossina è dotata di attività antimitotica e citotossica che induce la necrosi dei condilomi.

Si può trovare inoltre in farmacia un gel vaginale, Papilocare® che migliora significativamente la riepitelizzazione della cervice (95% dei casi) Contiene principi attivi naturali derivati dall' Azadirachta indica L (Neem), un albero sempreverde originario del subcontinente indiano, usato nella medicina ayurvedica. L'Azadirachta indica L (Neem) mostra un'attività terapeutica a causa di una ricca varietà di componenti tra cui l'azadiractina. Si avvale poi di Coriolus versicolor, un fungo di origine cinese contenente polisaccaridi β -glucano, polisaccaride-K / Krestin (PSK) e polisaccaridopeptide (PSP), dalle proprietà immunostimolanti, antimicrobiche e antitumorali e tradizionalmente utilizzato in Asia come integratore alimentare.

DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

La biomassa del fungo agisce come immunomodulatore non specifico, aumentando il sistema immunitario principalmente dopo radio / chemioterapia. I β -glucani sono in grado di causare apoptosi selettiva sulle cellule tumorali ma senza influenzare quelle sane. Esistono diversi studi che dimostrano che i proteoglicani PSK e PSP del fungo stimolano l'effetto delle cellule natural killer e aumentano il numero di linfociti T. Inoltre sono presenti acido ialuronico, B-glucani, centella asiatica, aloe vera. Si ipotizza che, attraverso questa implementazione, questo gel possa limitare, se non impedire, l'integrazione dell'HPV, riducendo l'area di conflitto epiteliale con un'intensa attività cellulare che rappresenta l'obiettivo perfetto per l'integrazione dell'HPV. Se la cervice è ben epitelizzata, la possibilità di ancoraggio virale dell'HPV con potenziale di oncogenicità diminuisce significativamente. Questo offre una nuova strategia preventiva; facile da usare, senza effetti collaterali apprezzabili per la prevenzione primaria delle lesioni dipendenti da HPV.

FONTI:

<https://www.airc.it/prevenzione-tumore/donna/hpv#1>

"The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?" Anita Mitra, David A. MacIntyre, Julian R. Marchesi, Yun S. Lee, Phillip R. Bennett and Maria Kyrgiou

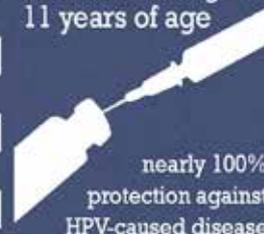
"Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer?"

Maria Kyrgiou^{1,2}, Anita Mitra¹, and Anna-Barbara Moscicki³ ¹Institute of Reproductive and Developmental Biology, Department of Surgery & Cancer, Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK ²Queen Charlotte's & Chelsea – Hammersmith Hospital, Imperial Healthcare NHS Trust, London, UK ³Department of Pediatrics, University of California, Los Angeles

www.papilocare.com

HUMAN PAPILLOMAVIRUS

a.k.a. HPV fb.com/dawnsbrain

<p>CAUSE</p> <p><i>Human papillomavirus</i></p> 	<p>SYMPTOMS</p> <ul style="list-style-type: none"> genital warts skin warts larynx warts anal lesions itching <p>often no outward signs at all</p>	<p>PREVENTION</p> <p>HPV vaccine</p> <p>3 doses starting at 11 years of age</p>  <p>nearly 100% protection against HPV-caused disease</p>
<p>COMPLICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> cervical cancer vulvar cancer vaginal cancer  <p>penile cancer</p>  <p>anal cancer</p>  <p>throat cancer</p>  <p>death</p> 	<p>EPIDEMIOLOGY</p> <p>primarily spread via sexual contact</p> <p>also spread mother to child at birth</p> <p>many people with HPV are not symptomatic yet can infect others</p> <p>100+ strains of HPV, most resolving on its own</p> <p>13+ strains of HPV which cause cancer</p> <p>75-80% sexually active Americans who will be HPV-infected at some point in their lifetime</p> <p>4,074 deaths from cervical cancer in American women in 2012</p>	

SOURCES: Centers for Disease Control, National Cancer Institute, World Health Organization