

L'azione immunomodulante del Beta-glucano come adiuvante nella regressione delle alterazioni citologiche cervicali di basso grado (ASCUS e LSIL)

Annalisa Pieralli, Maria Grazia Fallani, Carlo Penna, Massimiliano Fambrini, Serena Tarani, Mauro Marchionni.

Centro di Fisiopatologia Cervico-Vulvo-Vaginale e Laserterapia
Università degli Studi di Firenze
Dipartimento di Ginecologia Perinatologia e Riproduzione Umana
Dir. Prof. Mauro Marchionni

Il Beta-glucano è un componente della parete cellulare di numerosi lieviti, funghi e batteri, non viene sintetizzato dall'organismo umano e viene pertanto riconosciuto come non-self dal sistema immunitario¹. Studi in letteratura hanno dimostrato la capacità di questa sostanza di modulare la risposta immunitaria tessutale tramite legame specifico ai recettori TLR (Toll-Like-Receptor) presenti sulla superficie dei macrofagi e delle cellule dendritiche.

I TLR sono deputati al riconoscimento e al legame di antigeni patogeni. L'attivazione dei TLR determina la fagocitosi del patogeno e l'attivazione del metabolismo dell'acido arachidonico con produzione di citochine proinfiammatorie. Tali citochine attivano le cellule natural killer (NK) e i linfociti T, potenziando quindi la risposta infiammatoria ed innescando la risposta immunitaria specifica (2).

Il legame del Beta-glucano al TLR è in grado di modulare tale risposta infiammatoria determinando una modificazione della concentrazione e del pattern di citochine liberate con ridotta attivazione delle cellule NK e dei linfociti T^{3,4,5}.

Questa stimolazione controllata dell'attività immunitaria ha una azione protettiva nei confronti di organismi patogeni, tossine e cancerogeni ambientali^{1,6}.

Un agente che ha un ruolo fondamentale nella patogenesi della patologia cervicale, sia

benigna che maligna, è il papillomavirus umano (HPV). Sono noti oltre 100 diversi sierotipi di HPV, di cui una trentina con spiccato tropismo per le mucose del tratto genito-urinario. Tra questi si distinguono sierotipi a basso rischio (6,11), responsabili della patologia cervicale benigna (condilomi) e sierotipi ad alto rischio (16, 18), responsabili dell'evoluzione displastica delle lesioni (CIN e carcinoma cervicale). Questi ultimi sierotipi sono infatti in grado di integrarsi nel genoma umano e interferire con la replicazione di geni oncosoppressori⁷.

L'infezione da HPV rappresenta ancora un problema terapeutico. Infatti, allo stato attuale, siamo in grado di trattare esclusivamente le lesioni prodotte dal virus dell'HPV (condilomi, CIN). Non esiste, invece, terapia in grado di influenzare direttamente lo stato di sieropositività delle pazienti o di prevenire la comparsa di recidive⁷.

La frequenza delle recidive è strettamente connessa con lo stato immunitario delle pazienti. La percentuale di recidive nella popolazione trattata per lesioni da HPV è di circa il 20%, tale percentuale sale al 65% se valutiamo un gruppo di pazienti immunocompromesse⁸.

Lo stato immunitario svolge un importante ruolo anche nel determinare la regressione spontanea delle lesioni. Il 42% circa delle pazienti con citologia positiva per ASCUS o

LSIL va incontro a negativizzazione spontanea⁹.

Basandoci sulla constatazione del ruolo svolto dal sistema immunitario nella persistenza e recidiva della patologia cervicale da HPV, il nostro studio è andato a valutare se, nelle pazienti che presentano screening citologico positivo per alterazioni di basso grado (ASCUS e LSIL) e colposcopia negativa, l'impiego del Beta-glucano, di cui sono note le proprietà immunomodulatorie, determina un aumento della percentuale di Pap-test negativi al primo controllo (dopo 3 mesi).

MATERIALI E METODI

Nel nostro studio sono state incluse le pazienti affluite al Centro di Fisiopatologia del Basso Tratto Genitale e Laser Terapia del Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana dell'Università degli Studi di Firenze tra novembre 2006 e marzo 2007 per screening citologico positivo per ASCUS o LSIL e che presentavano reperto colposcopico negativo.

Sono state escluse le pazienti immunocompromesse e le pazienti trattate da meno di un anno mediante vaporizzazione o conizzazione per lesioni cervicali.

Le pazienti selezionate hanno seguito terapia con un preparato a base di carbosimetil-beta-glucano e argento micronizzato (Colpofix). Si tratta di un gel vaginale nebulizzabile che, applicato in vagina mediante appositi applicatori monouso, si distribuisce in modo uniforme su tutta la superficie vaginale, non dà prurito né bruciore e non lascia residui. Si somministra in un'unica dose giornaliera, preferibilmente serale, costituita da 5 erogazioni.

Lo schema terapeutico prevede un'applicazione giornaliera ripetuta per 2 cicli di 20 giorni ciascuno, intervallati da 10 giorni di sospensione, da far coincidere preferibilmente con il periodo del flusso mestruale.

Le pazienti sono state rivalutate mediante esame citologico e colposcopia, dopo 3 mesi dal precedente esame, come previsto dal nostro protocollo per i casi di ASCUS e LSIL.

L'esame citologico è stato eseguito mediante ThinPrep, prelevando il materiale sia a livello esocervicale, mediante spatola di Ayre, sia a livello endocervicale, mediante cytobrush, e i risultati sono stati interpretati secondo la classificazione Bethesda 2001.

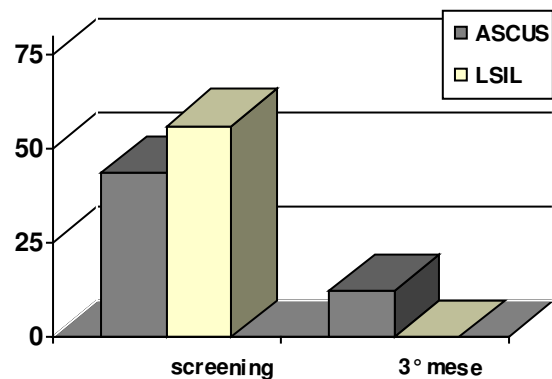
L'esame colposcopico è stato eseguito con colposcopio Zeiss Opmi e i quadri colposcopici sono stati interpretati secondo la Classificazione Colposcopica Italiana del 1987.

RISULTATI

Sul totale delle pazienti affluite al Centro di Fisiopatologia del Basso Tratto Genitale e Laser Terapia del Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana dell'Università degli Studi di Firenze tra novembre 2006 e marzo 2007, 32 rispondevano ai criteri da noi imposti. 14 pazienti (43,76%) avevano reperto citologico ASCUS e 18 (56,25%) LSIL. Tutte le pazienti erano negative all'esame colposcopico.

Tutte le pazienti hanno seguito la terapia con Colpofix® secondo lo schema terapeutico proposto. La terapia è stata ben tollerata da tutte le pazienti, nessuna ha lamentato complicanze o effetti collaterali e nessuna ha interrotto la terapia.

Effetto della terapia con Colpofix sulle lesioni citologiche di basso grado



Al controllo cito/colposcopico a 3 mesi in 28 pazienti su 32 (87,5%) l'esame citologico è risultato negativo. In 4 pazienti su 32 (12,5%) il reperto citologico è stato ASCUS. In tutte le

pazienti anche il secondo esame colposcopico era negativo.

CONCLUSIONI

La gestione delle pazienti con Pap-test di screening positivo per ASCUS o LSIL ed esame colposcopico negativo rappresenta ancora un problema aperto. Queste pazienti infatti hanno un rischio statistico di sviluppare un carcinoma della cervice pari a 9:10.000, ovvero un rischio quasi 10 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale.

Questo dato, però, non giustifica un trattamento aggressivo di queste lesioni in quanto oltre il 40% di esse regredisce entro 3 mesi dalla diagnosi (Pap-test negativo al controllo a 3 mesi) (9).

Attualmente le linee guida propongono di effettuare un controllo cito/colposcopico a 3 mesi e trattare, mediante terapia distruttiva, tutte le pazienti in cui il Pap-test rimane positivo, anche in presenza di colposcopia negativa. La persistenza di positività del Pap-test è infatti un importante indicatore di rischio di neoplasia cervicale¹⁰.

Al contrario, la negativizzazione del Pap-test si associa alla regressione del rischio di cancro cervicale, in letteratura, infatti, non si trovano casi di cancro cervicale insorti dopo negativizzazione del Pap-test⁹.

Dati di letteratura dimostrano che lo stato del sistema immunitario delle pazienti rappresenta una componente importante nel determinare l'evoluzione/regressione delle lesioni. Stati di immunodepressione, ma anche stati di infiammazione cronica sono in grado di determinare una progressione delle lesioni⁸.

L'interesse per il Beta-glucano, contenuto nel Colpofix®, nasce dal fatto che questa molecola si è dimostrata in grado di innescare in modo controllato e di modulare i meccanismi della risposta immunitaria fisiologica dell'organismo ai patogeni. La produzione di citochine proinfiammatorie, che si determina, e l'attivazione conseguente delle cellule NK e dei linfociti T sono in grado di stimolare la rigenerazione e la riparazione del tessuto cervicale.

I dati, ricavati dal nostro studio, confermano la nostra ipotesi iniziale. Delle 32 pazienti selezionate con citologia ASCUS o LSIL e colposcopia negativa trattate con Colpofix®, l'87,5% (28 donne) aveva un Pap-test negativo al controllo a 3 mesi. Questa percentuale è circa il doppio di quella che la letteratura riporta per la regressione spontanea di ASCUS e LSIL⁹. Il Beta-glucano tramite le sue proprietà immunomodulatorie è in grado di modificare significativamente la percentuale di regressione spontanea delle alterazioni ASCUS e LSIL sporadiche e conseguentemente ridurre la percentuale di pazienti che vanno incontro a trattamento a scopo preventivo, nonostante la colposcopia negativa.

Anche con i limiti, legati alla casistica limitata del nostro studio, questo dato rimane comunque di notevole interesse. L'efficace dimostrata dal Beta-glucano nel favorire la regressione spontanea delle alterazioni citologiche ASCUS e LSIL introduce una linea di trattamento alternativa per la gestione delle pazienti con citologia positiva per alterazioni di basso grado e colposcopia negativa.

L'applicazione di Beta-glucano intravaginale, nella preparazione proposta dal Colpofix® rappresenta una terapia semplice e priva di effetti collaterali dimostrati, che garantisce pertanto un'elevata compliance da parte delle pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown G.D., Gordon S.: Immune recognition of fungal Beta-glucans. *Cell Microbiol.* 2005;7(4):471-9. Review.
2. Ikeda Y. et al.: Activation of toll-like receptor-mediated NF-kappa B by zymosan-derived water-soluble fraction: possible contribution of endotoxin-like substances. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2005;27(2):285-98
3. Suram S et al.: Regulation of cytosolic phospholipase A2 activation and cyclooxygenase 2 expression in macrophages

by the Beta-glucan receptor. *J Biol Chem* 2006;281(9):5506-14

4. Berner M.D. et al.: IFN-gamma primes macrophages for enhanced TNF-alpha expression in response to stimulatory and non-stimulatory amounts of microparticulate Beta-glucan. *Immunol Lett.* 2005;98(1):15-22.

5. Rasmussen L.T. et al.: Dynamics of blood components and peritoneal fluid during treatment of murine E. coli sepsis with Beta-1,3-D-polyglucose derivatives. I. *Cells. Scand J Immunol.* 1990;32(4):321-31

6. Czop J.K. et al.: Phagocytosis of particulate activators of the human alternative complement pathway through monocyte Beta-glucan receptors. *Prog Clin Biol Res.* 1989;297:287-96

7. Narisawa-Saito M., Kiyono T.: Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins, *Cancer Sci.* 2007

8. Penna C., Fallani M.G. et al.: Cervical intraepithelial neoplasia and genital condylomatosis in HIV-positive patients. Clinical aspects and management. *Minerva Ginecol.* 1996;48(7-8):275-81.

9. Smith M.C. et al.: A long-term study of women with normal colposcopy after referral with low-grade cytological abnormalities. *BJOG.* 2006; 113(11): 1321-8

10. SICPCV: Gestione della paziente con Pap-test anormale. Linee Guida Edizione 2006. Anno XXI;N.1 Dicembre 2006