

Titolo: “Cancro sperimentale del polmone. Inibizione da parte della vitamina A dell'induzione della metaplasia squamosa tracheobronchiale e dei tumori a cellule squamose - Experimental cancer of the lung. Inhibition by vitamin A of the induction of tracheobronchial squamous metaplasia and squamous cell tumors”.

Codice: RET001

Autore: Saffiotti et al.

Data: 1967

Rivista: Cancer 20(5): 857-864

Argomento: Retinoidi, molecole differenzianti

Accesso libero: si

DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1967\)20](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1967)20)

URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2022/10/25/ret001-saffiotti-et-al-1967/>

Parole chiave: vitamina A, tumori vie respiratoria, carcinoma a cellule squamose, papillomi

Tumore: tumori vie respiratorie, tumore al polmone

Traduzione: traduzione totale delle sezioni “Introduzione” e “Discussione”. Traduzione parziale e della sezioni “Materiali e metodi” e “Risultati”.

**Punti di interesse:** Il presente articolo riporta i risultati del trattamento di criceti da laboratorio con un agente cancerogeno, il benzoapirene. Gli animali sono stati divisi in due gruppi. Uno ha ricevuto solo il cancerogeno, il secondo gruppo, alla fine del trattamento è stato alimentato con cibo contenente Vitamina A. I risultati dimostrano l'effetto inibitorio della vitamina A sui tumori delle vie respiratorie. L'inibizione dimostrata in questo esperimento della cancerogenesi squamosa nel tratto respiratorio da parte della vitamina A, data con una via di somministrazione e con tempistiche diverse rispetto a quelle utilizzate per somministrare l'agente cancerogeno dimostra la natura sistemica dell'effetto inibitorio. Nella discussione gli autori citano altri lavori sull'effetto inibitorio della vitamina A su tumori che sono: Chu e Malmgren 1965 (inibizione di vitamina A di tumori della cervice uterina, vagina, esofago e stomaco anteriore); McMichael 1965 (inibizione della crescita di papillomi cutanei nel coniglio); Davies et al. 1967 (regressione papillomi cutanei); Rowe et al. 1959 (relazione tra vitamina A e tumori orali). Gli autori concludono che “sarebbe prematuro in questo momento speculare sulle possibili implicazioni dei nostri studi attuali per la prevenzione del cancro. I risultati del presente studio sono preliminari osservazioni sperimentali: sono necessarie molte più informazioni sulla dose e sui tempi necessari per la somministrazione di vitamina A e sulla sua possibile tossicità a lungo termine. Ci auguriamo che l'estensione di questi studi permetta un'indagine più approfondita dell'interazione tra agenti cancerogeni e vitamina A nel controllo del differenziamento cellulare e dello sviluppo della metaplasia squamosa e dei tumori squamosi nella mucosa tracheobronchiale.”

Traduzione articolo

## Riassunto

**Criceti dorati siriani di entrambi i sessi hanno ricevuto 10 instillazioni intratracheali ciascuna di 3 mg di benzo[a]pirene (BP) e 3 mg di ematite sospesi in 0,2 ml di soluzione fisiologica. Un gruppo non ha ricevuto ulteriori trattamenti e ha sviluppato 13 tumori squamosi e 13 casi di metaplasia squamosa in 53 animali a rischio. Il secondo gruppo, una settimana dopo la fine del trattamento con BP, ha iniziato a ricevere somministrazioni gastriche due volte a settimana di vitamina A palmitato (5 mg o 5000 UI in 0,1 ml di olio di mais) continuate per tutta la vita. In questo gruppo di 46 animali a rischio solo uno ha sviluppato un tumore squamoso microscopico in un bronco e uno ha sviluppato una chiazza di metaplasia squamosa nella trachea. Anche l'incidenza dei papillomi del prestomaco è stata notevolmente ridotta dal trattamento con vitamina A. Gli autori suggeriscono che la vitamina A ha un effetto inibitorio sistemico sull'induzione di alterazioni squamose (metaplasia e tumori squamosi benigni e maligni) nell'epitelio mucoso colonnare delle vie respiratorie.**

## INTRODUZIONE

Studi sperimentali su fattori che controllano i meccanismi di induzione e sviluppo del cancro del polmone sono stati resi possibili dalla creazione di un modello animale appropriato in cui il carcinoma broncogeno può essere prodotto da un trattamento strettamente correlato alle condizioni di esposizione umana agli agenti cancerogeni respiratori. I metodi sviluppati nel nostro laboratorio per l'induzione dei tumori tracheobronchiali e i principali risultati finora ottenuti sono stati riportati in altre pubblicazioni (10, 11-16).

Il criceto dorato siriano è stata la specie prescelta in questi studi per la sua assenza di tumori spontanei delle vie respiratorie e la sua resistenza alle infezioni polmonari. Un idrocarburo cancerogeno policiclico, il benzo[a]pirene (BP), è stato disperso in soluzione fisiologica sotto forma di una sospensione cristallina in particelle fini insieme a particelle della polvere di ematite portante inerte e somministrato ai criceti mediante ripetute instillazioni intratracheali. Esperimenti di questo tipo hanno prodotto incidenze fino al 1100% di tumori delle vie respiratorie, per lo più carcinomi squamosi o anaplastici derivanti dai bronchi e dalla trachea più grandi, in assenza di necrosi tissutale o di qualsiasi marcata reazione infiammatoria diversa dalla fagocitosi della polvere. Molti esperimenti sono stati eseguiti nel nostro laboratorio con questo metodo; includevano studi con diversi numeri di somministrazioni di BP, diversi livelli di dose, diversi rapporti tra BP ed ematite nella polvere mista e altri.

In tutti questi esperimenti sono stati prodotti un gran numero di tumori delle vie respiratorie. La maggior parte di loro proveniva dall'epitelio dei grandi bronchi e della trachea. I carcinomi broncogeni hanno mostrato caratteristiche istopatologiche notevolmente simili a quelle osservate nel cancro del polmone umano. Gran parte di questi tumori erano carcinomi a cellule squamose; altri erano carcinomi anaplastici con aree di differenziazione squamosa. In alcuni casi sono stati osservati anche papillomi a cellule squamose nei grandi bronchi o, più frequentemente, nella trachea. Macchie di metaplasia squamosa nella mucosa tracheobronchiale sono apparse come alterazioni precoci indotte dall'agente cancerogeno, mostrando in alcuni casi un marcato grado di cheratinizzazione.

Nell'istogenesi di queste neoplasie era evidente una sequenza di cambiamenti da epitelio colonnare normale, epitelio bronchiale che produce muco, ad aree di metaplasia squamosa e a tumori squamosi.

Il forte aumento dell'incidenza del cancro del polmone nell'uomo, osservato negli ultimi decenni, è in gran parte dovuto al carcinoma a cellule squamose e appare casualmente correlato all'aumento delle esposizioni cancerogene, come il fumo di sigaretta e l'inquinamento atmosferico.

Il rapporto tra differenziamento cellulare e trasformazione neoplastica nella mucosa respiratoria diventa quindi un problema essenziale per la comprensione della patogenesi del cancro del polmone. Alcune caratteristiche intrinseche delle cellule epiteliali bronchiali devono essere responsabili della loro differenziazione verso un epitelio squamoso metaplastico come risposta ad un cancerogeno; in caso contrario prolifererebbero e darebbero origine ad adenocarcinomi mucosi, un tipo di tumore che raramente si osserva nel nostro modello sperimentale e nell'uomo.

Abbiamo iniziato le presenti indagini per esplorare i meccanismi che controllano il cambiamento metaplastico iniziale nella risposta della mucosa tracheobronchiale agli agenti cancerogeni. Come sostanza nota per svolgere un ruolo nel controllo della differenziazione degli epiteli mucosi e per interferire con il processo di cheratinizzazione, abbiamo selezionato la vitamina A. Gli effetti della sua somministrazione in eccesso rispetto al fabbisogno abituale sono stati studiati molto poco e non molto si sa dei suoi meccanismi d'azione a questo riguardo.

Abbiamo basato la nostra ipotesi di lavoro sulla possibilità che la vitamina A possa inibire - o interferire con - i cambiamenti metaplastici squamosi che rappresentano i primi passi nello sviluppo del carcinoma broncogeno, e che quindi potremmo usare la vitamina A come strumento per indagare il ruolo di differenziazione cellulare nella patogenesi dei tumori derivati dalla mucosa bronchiale.

## METODI E RISULTATI

L'agente cancerogeno, il benzo[a]pirene, è stato macinato insieme a polvere di ematite per formare una polvere mista finemente aggregata. Questa polvere è stata sospesa in soluzione fisiologica prima di ogni trattamento. Due gruppi di criceti, ciascuno comprendente 36 maschi e 36 femmine, di 12 settimane di età, sono stati trattati con un ciclo di 10 instillazioni intratracheali somministrate una volta alla settimana. Il gruppo 1 (gruppo BP) non ha ricevuto ulteriori trattamenti. Il gruppo 2 (gruppo BP+Vitamina A), dopo 7 giorni dall'ultima instillazione intratracheale, ha iniziato a ricevere cibo addizionato con vitamina A palmitato due volte alla settimana. Ciascuna dose di vitamina A consisteva in 5 mg (5.000 UI) di vitamina A palmitato in di olio di mais somministrato mediante sonda gastrica.

L'incidenza dei tumori delle vie respiratorie, in particolare dei tumori squamosi, era notevolmente inferiore nel gruppo che riceveva BP+vitamina A rispetto al gruppo che riceveva solo BP. Quando l'unico tumore squamoso è stato trovato nel gruppo BP+vitamina A, erano già stati osservati 8 tumori squamosi in 7 criceti del gruppo BP. I tumori squamosi nel gruppo BP erano 5 carcinomi tracheali, 5 carcinomi bronchiali, 2 papillomi tracheali e un tumore squamoso bronchiolare; la maggior parte dei carcinomi erano grandi tumori invasivi. Il singolo tumore squamoso osservato nel gruppo BP+vitamina A era un carcinoma bronchiale molto piccolo, riscontrato solo all'esame microscopico, con un'area molto limitata che mostrava segni di invasività. Gli unici altri tumori respiratori nel gruppo BP+ vitamina A erano un carcinoma tracheale anaplastico, un adenoma bronchiale e 3 polipi (2 nella trachea, uno in un bronco). Il trattamento intratracheale con PA ha indotto nei criceti un'aumentata incidenza di papillomi del prestomaco nel gruppo BP. In confronto, la loro incidenza è stata minore nel gruppo BP+vitamina A.

## DISCUSSIONE

I risultati degli esperimenti qui presentati indicano che la somministrazione di vitamina A, a seguito di un'esposizione cancerogena delle vie respiratorie alla BP, può interferire con i meccanismi di induzione della

metaplasia squamosa e dei tumori squamosi dalla mucosa tracheobronchiale. Nel nostro modello sperimentale di carcinogenesi polmonare indotta da BP, la differenziazione delle cellule squamose è il pattern più frequente adottato dalle cellule colonnari della mucosa tracheobronchiale nella loro risposta al cancerogeno, con lo sviluppo di lesioni squamose metaplastiche e/o neoplastiche.

Non sono noti i meccanismi attraverso i quali la mucosa bronchiale subisce un cambiamento squamoso e dà origine a tumori squamosi molto più spesso che ai tumori adenomatosi. Come mostrato dai presenti risultati, la vitamina A sembra essere un fattore in grado di inibire tali alterazioni squamose e quindi può diventare un utile strumento per lo studio della relazione tra differenziamento cellulare e cancerogenesi nella mucosa delle vie respiratorie.

Finora si sa relativamente poco sugli effetti biologici dell'iperdosaggio di vitamina A. Alcune osservazioni molto recenti sugli effetti della somministrazione di vitamina A sulla carcinogenesi mostrano anche il suo effetto inibitorio sullo sviluppo del tumore a cellule squamose. Chu e Malmgren (3) hanno osservato che l'induzione di carcinomi a cellule squamose dalla cervice uterina e dalla vagina di criceti con molecole cancerogene (Dimethylbenz[a]anthracene - DMBA), era inibita quando veniva aggiunto il 10% di palmitato di vitamina A all'olio d'oliva utilizzato come veicolo per l'agente cancerogeno. In un altro esperimento gli stessi autori hanno osservato che l'induzione di tumori a cellule squamose nell'esofago e nello stomaco anteriore di criceti alimentati con DMBA o BP veniva inibita anche quando la vitamina A palmitato veniva aggiunta al carcinogeno. In questi esperimenti la vitamina A è stata somministrata per via topica e nello stesso veicolo con l'agente cancerogeno a livelli di dose elevati (50.000 UI due volte a settimana nello studio sull'alimentazione con sondino).

Il nostro esperimento conferma l'effetto inibitorio della vitamina A sull'induzione dei papillomi dello stomaco anteriore da parte della BP e indica che questo effetto può essere ottenuto anche quando la somministrazione di vitamina A viene iniziata solo dopo la fine del trattamento cancerogeno e ad un livello di dose 10 volte inferiore.

L'inibizione dimostrata in questo esperimento della cancerogenesi squamosa nel tratto respiratorio da parte della vitamina A, data con una via di somministrazione e con tempistiche diverse rispetto a quelle utilizzate per somministrare l'agente cancerogeno dimostra la natura sistemica dell'effetto inibitorio.

Un effetto inibitorio parziale della vitamina A sulla crescita dei papillomi cutanei di coniglio indotti dal virus Shope è stato riportato da McMichael (7). Davies (4) ha riscontrato un più alto tasso di regressione dei papillomi cutanei nei topi trattati con DMBA quando questi topi hanno ricevuto anche un integratore alimentare di vitamina A.

Nella tasca della guancia del criceto, che è rivestita da un sottile epitelio squamoso, la carenza di vitamina A determina una maggiore incidenza di tumori squamosi in seguito all'applicazione topica di DMBA (9), mentre l'applicazione topica di pellet di vitamina A è in grado di indurre metaplasia delle mucose e ghiandole mucose (6).

Sono stati riportati e discussi studi clinici che mostrano un effetto terapeutico della somministrazione di vitamina A in pazienti con malattie della pelle caratterizzate da cheratinizzazione anormale (2). Le attuali conoscenze sui meccanismi d'azione della vitamina A sono state riviste di recente (1, 5, 8).

Sarebbe prematuro in questo momento speculare sulle possibili implicazioni dei nostri studi attuali per la prevenzione del cancro. Rappresentano preliminari osservazioni sperimentali: sono necessarie molte più informazioni sulla dose e sui tempi necessari per la somministrazione di vitamina A e sulla sua possibile tossicità a lungo termine. Proseguono nel nostro laboratorio gli studi sugli effetti inibitori della vitamina A

sulla carcinogenesi delle vie respiratorie, a seguito dello studio pilota qui riportato. Ci auguriamo che l'estensione di questi studi permetta un'indagine più approfondita dell'interazione tra agenti cancerogeni e vitamina A nel controllo del differenziamento cellulare e dello sviluppo della metaplasia squamosa e dei tumori squamosi nella mucosa tracheobronchiale.