

Titolo: Retinoidi e cancro - Retinoids and Cancer

Codice: RET002

Autore: Bollag W.

Data: 1979

Rivista: Cancer Chemotherapy and Pharmacology 3, 207–215

Argomento: Retinoidi

Accesso libero: no

DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00254733>

URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00254733>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2022/12/04/ret002-bollag-w-1979/>

Parole chiave: retinoidi, vitamina A, differenziazione, inibizione trasformazione, ipervitaminosi

Tumore: n/a

Traduzione: totale, con piccole semplificazioni

Punti di interesse: In questo articolo sono state riassunte i risultati delle prime indagini nel campo dei retinoidi, studi di fine anni sessanta e anni settanta, sia su colture cellulari, colture di parti di organi, su tumori trapiantati, su tumori indotti con l'uso di cancerogeni e indotti da virus. In vari modelli in vitro e in vivo, i retinoidi si sono dimostrati in grado di ritardare o impedire la trasformazione di una cellula normale in una neoplastica. Inoltre, sono state osservate anche la reversione delle cellule trasformate e la regressione di alcuni tumori. Questi studi dimostravano l'attività inibitoria dei retinoidi sulle cellule tumorali. A quei tempi c'era ancora molta speculazione su i meccanismi di azione dei retinoidi. L'attività antitumorale dei retinoidi veniva ipotizzata in termini di: inibizione della proliferazione cellulare tramite l'inibizione della sintesi del DNA, differenziazione di cellule tumorali, inibizione e inversione della trasformazione maligna. Le proprietà differenzianti dei retinoidi erano già quindi prospettate negli anni settanta. Sotto l'influenza dei retinoidi, alcune delle proprietà di una cellula trasformata ritornano a quelle di una cellula normale. Alcune di queste proprietà sotto il controllo dei retinoidi sono: il ripristino dell'inibizione della crescita dipendente dalla densità, della crescita dipendente dall'ancoraggio, della adesività cellulare e determinate composizioni di glicoproteine e glicolipidi delle membrane. Tutti questi fenomeni suggerivano che i retinoidi svolgessero un ruolo nella prevenzione e nell'inversione del processo di trasformazione e che il loro punto di azione potessero essere le membrane cellulari.

Inoltre già si ipotizzava anche che i retinoidi avessero un'attività antitumorale anche attraverso il potenziamento del sistema immunitario.

Secondo gli autori della presente revisione il principale handicap all'uso pratico dei retinoidi è la cosiddetta sindrome da ipervitaminosi A che si manifesta principalmente con alterazioni della pelle (eritema, desquamazione, perdita di capelli) e delle mucose (cheilite, stomatite, congiuntivite), disfunzione epatica e mal di testa. Da qui la necessità della ricerca di composti sintetici (quindi ricerca e soldi e brevetti) caratterizzati da bassa tossicità ed effetto antitumorale. "Solo nei laboratori Roche sono stati sintetizzati e testati biologicamente circa 1000 retinoidi. Sono state apportate modifiche molecolari a tutte e tre le unità costitutive della molecola di vitamina A."

Gli autori concludono che l'utilizzo dei retinoidi con il loro particolare meccanismo d'azione fisiologico rappresenta un nuovo approccio alla prevenzione e alla terapia del cancro, differenziandosi dalla convenzionale chemioterapia con agenti citotossici. "Solo se sarà possibile

trovare analoghi con una marcata dissociazione dell'effetto antitumorale e dei sintomi tossici, cioè con un ampio margine terapeutico, si otterrà un successo pratico nella chemioprevenzione clinica e nella chemioterapia del cancro.”

Traduzione articolo

Riassunto

Vengono esaminate le prime e recenti indagini nel campo dei retinoidi e del cancro. I retinoidi, compresi i composti naturali della vitamina A e i loro analoghi sintetici, si presentano come una nuova classe di sostanze che esercitano un effetto profilattico e terapeutico sia in alcuni modelli tumorali sperimentali che in alcune condizioni cliniche di lesioni preneoplastiche e neoplastiche. A causa di un particolare meccanismo d'azione fisiologico, i retinoidi offrono un nuovo approccio al problema del cancro, diverso da quelli della chirurgia, della radioterapia, della chemioterapia convenzionale e dell'immunoterapia.

Introduzione

Sappiamo tutti che la prevenzione e la terapia del cancro sono ben lungi dall'essere un problema risolto in medicina. Al di là di ogni dubbio, la chirurgia e i raggi X sono sicuramente in grado di curare una certa percentuale di malati di cancro. La chemioterapia antitumorale con gli agenti citostatici convenzionali è un ulteriore mezzo con cui gli oncologi possono aiutare i pazienti. Tuttavia, questa terapia è ancora insoddisfacente in un'alta percentuale di casi. L'immunoterapia è ancora all'inizio del suo sviluppo, ma è legittimo attendersi ulteriori progressi. Sono assolutamente necessari nuovi approcci al problema del cancro. In questo articolo vorremmo presentare lo sviluppo abbastanza nuovo dei retinoidi in relazione al cancro. Usiamo il termine retinoidi per indicare i composti naturali della vitamina A e i loro analoghi sintetici.

Storia della relazione tra vitamina A e cancro

La vitamina A è ben nota per la sua importanza nella crescita generale, nella differenziazione dei tessuti epiteliali, nella funzione visiva e nella riproduzione. La relazione tra vitamina A e cancro, tuttavia, attirò anche l'interesse dei ricercatori già nel 1926, quando Fujimaki [33] scoprì lo sviluppo di carcinomi nello stomaco di ratti alimentati con una dieta carente di vitamina A. Inoltre, già negli anni '20 era stato notato in esperimenti su animali che una carenza di vitamina A porta a cambiamenti metaplastici negli epitelii del tratto respiratorio, gastrointestinale e urogenitale [65, 66, 95, 96]. Queste metaplasie possono essere considerate il primo passo nel processo di trasformazione da tessuto normale a tessuto neoplastico. La somiglianza tra i cambiamenti istologici nei tessuti epiteliali di animali carenti di vitamina A e alcune lesioni precancerose è stata il punto di partenza per nuove interessanti ricerche. Si presumeva che la vitamina A potesse essere in grado di prevenire lo sviluppo di tumori epiteliali benigni e di metaplasie squamose e quindi anche di carcinomi derivanti successivamente da queste prime alterazioni precancerose. Infatti, nel lavoro di coltura d'organo con l'epitelio prostatico è stato possibile confermare questa ipotesi [43]. In un mezzo carente di vitamina A l'epitelio cilindrico secretorio della prostata si trasforma in un epitelio squamoso cheratinizzato. Cambiamenti molto simili, costituiti da iperplasia, displasia e metaplasia, potrebbero essere prodotti con idrocarburi cancerogeni. Con l'aggiunta di alte dosi di vitamina A questi cambiamenti potrebbero essere prevenuti e persino invertiti. Diversi autori [17, 20, 78] hanno dimostrato l'effetto profilattico delle sostanze vitaminiche A in vivo sull'induzione di tali condizioni precancerose come tumori epiteliali benigni e metaplasie, nonché di carcinomi. In uno studio attentamente pianificato, Saffiotti et al. [80] hanno riportato l'effetto preventivo di alte dosi di vitamina A sulle metaplasie squamose della trachea e dei bronchi indotte nei criceti dalle instillazioni intratracheali di benzpirene, un idrocarburo cancerogeno. Prevenendo le metaplasie lo sviluppo dei carcinomi è stato effettivamente ritardato o evitato. Mentre questi primi esperimenti sono stati tutti condotti con composti naturali della vitamina A come il retinolo e gli esteri retinilici, e solo nei test di prevenzione, indagini più recenti hanno riguardato l'uso dell'acido retinoico nella

chemioprevenzione e nella chemioterapia, nella speranza di una migliore attività antitumorale e di minori effetti [4].

Acido retinoico

Esperimenti sugli animali

I primi esperimenti terapeutici di successo con l'acido retinoico sono stati condotti con papillomi e carcinomi indotti chimicamente [5-7] con dimetil-benzantracene. I papillomi di solito comparivano dopo 3-8 mesi, mentre i carcinomi non venivano indotti fino a dopo 5-12 mesi. In un tipico esperimento terapeutico sul papilloma condotto con questo modello, gli animali di controllo hanno mostrato un aumento del diametro medio del papilloma per animale del 22,7% entro 14 giorni, mentre negli animali trattati con acido retinoico è stata osservata una regressione fino al 51,4%. Inoltre, anche i carcinomi cutanei indotti chimicamente hanno risposto con una certa regressione. L'acido retinoico somministrato durante la fase di promozione è stato anche efficace nel prevenire la comparsa di papillomi e carcinomi indotti da DMBA nei topi [8, 9].

Risultati clinici

Dopo questi esperimenti positivi sugli animali, si è tentato di trasferire i risultati ottenuti alla terapia clinica. I seguenti risultati sono stati ottenuti con l'acido retinoico nel trattamento topico delle cheratosi attiniche, una condizione precancerosa, e dei carcinomi basocellulari [14, 15]. Dei pazienti con cheratosi attinica, il 40% ha risposto con una regressione completa e il 45% con una regressione parziale. Nei pazienti con carcinoma a cellule basali, le cifre corrispondenti ammontavano rispettivamente al 31% e al 63%. Risultati clinici positivi sono stati ottenuti anche nel trattamento orale con acido retinoico. In questo caso, i papillomi della vescica urinaria sono stati favorevolmente influenzati. Di 33 casi, 10 hanno mostrato regressione completa e 12 parziale [28; A. Sulmoni, risultati inediti]. Inoltre, il trattamento orale con acido retinoico ha portato a regressioni delle leucoplachie della bocca, della lingua e della laringe [79]. Tuttavia, i carcinomi, ad eccezione dei carcinomi basocellulari, non hanno risposto all'acido retinoico.

Ipervitaminosi A e il rapporto terapeutico

Sebbene da un punto di vista scientifico i risultati riportati siano apparsi incoraggianti, questo trattamento non potrebbe essere raccomandato ai fini pratici perché l'acido retinoico induce gli effetti tossici della sindrome da ipervitaminosi A sia nell'animale che nell'uomo. Nell'uomo i sintomi principali sono alterazioni della pelle (eritema, desquamazione, perdita di capelli) e delle mucose (cheilite, stomatite, congiuntivite), disfunzione epatica e mal di testa. Tutti questi sintomi hanno proibito l'uso di dosi più elevate, che possono essere necessarie per il successo del trattamento delle condizioni precancerose e in particolare dei carcinomi. Pertanto, la sintesi di analoghi dell'acido retinoico è stata avviata con l'obiettivo di produrre composti che, si sperava, possedessero un'elevata attività e un'elevata specificità tumorale insieme a una bassa tossicità. A tal fine è stato sviluppato e applicato un nuovo sistema di screening, che ha ora permesso di rilevare una dissociazione in vivo tra l'effetto antitumorale e la sindrome da ipervitaminosi A.

La ricerca di nuovi retinoidi

Tutti i precedenti studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che i sintomi tossici della cosiddetta sindrome da ipervitaminosi A rappresentano un serio handicap alla somministrazione delle dosi piuttosto elevate di retinoidi che sono probabilmente necessarie per una prevenzione e una terapia più efficaci del cancro. Lo scopo di un programma chimico è quindi diretto alla ricerca di composti con un migliore margine terapeutico. Solo nei laboratori Roche sono stati sintetizzati e testati biologicamente circa 1000 retinoidi. Sono state apportate modifiche molecolari a tutte e tre le unità costitutive della molecola di vitamina A: il gruppo terminale ciclico, la catena polienica e il gruppo terminale polare [59]. Moltissimi composti sono stati testati negli esperimenti descritti di seguito. I retinoidi più frequentemente studiati includono retinilesteri come retinilacetato e retinilpalmitato,

retinil metil etere, acido aU-trans-retinoico (Ro 1-5488), acido 13-cis-retinoico (Ro 4-3780), il retinoide aromatico Ro 10-9359 , e la corrispondente etilammide Ro 11-1430.

Risultati dell'effetto dei retinoidi in diversi modelli

Colture cellulari

Diversi autori hanno riportato l'inibizione della crescita di diverse linee cellulari da parte dei retinoidi. Sono state studiate cellule non trasformate, trasformate e tumorali. La crescita di un numero considerevole di cellule trasformate e tumorali potrebbe essere inibita, probabilmente a causa di un'inibizione diretta della proliferazione cellulare. In particolare, le cellule di melanoma e le cellule mammarie preneoplastiche e neoplastiche hanno risposto con una marcata diminuzione della crescita [25, 29, 48, 49, 51, 52]. Va sottolineato, tuttavia, che non tutte le linee cellulari testate risultavano inibite nella loro proliferazione.

Colture d'organo

Le colture di organi della prostata e della trachea, se coltivate in un terreno carente di vitamina A o trattate con un cancerogeno, sviluppano iperplasia e metaplasia squamosa, fenomeni attribuiti a uno stato preneoplastico. È stato dimostrato che l'iperplasia e la metaplasia non si sviluppano quando i retinoidi vengono aggiunti profilatticamente al terreno [16, 44, 45, 68, 85, 86]. Anche quando questi cambiamenti si sono già sviluppati, possono essere annullati dai retinoidi. Recentemente è stato dimostrato che la ghiandola mammaria in coltura d'organo è anche uno strumento utile per testare l'effetto dei retinoidi. La trasformazione indotta da cancerogeno dell'epitelio della ghiandola mammaria è stata marcatamente inibita dai retinoidi [23]. La distruzione della cartilagine, che è uno dei sintomi tossici dei retinoidi, può essere dimostrata anche nella coltura d'organo [2, 39].

Tumori trapiantabili

Quasi tutti gli agenti utilizzati nell'attuale chemioterapia antitumorale sono stati rilevati nei programmi di screening dei tumori trapiantabili. Questo vale per agenti alchilanti, antimetaboliti, alcaloidi vegetali, antibiotici antitumorali, nitrosourea e vari altri farmaci antitumorali. Con i retinoidi la situazione è molto diversa. La maggior parte dei tumori trapiantabili usati convenzionalmente non risponde ai retinoidi [6, 7]. Tuttavia, è necessario menzionare alcune eccezioni. È ben noto che i retinoidi hanno sia un effetto profilattico che terapeutico sui condrosarcomi trapiantabili nei ratti. Le regressioni terapeuticamente indotte con i retinoidi aromatici sono molto sorprendenti [91]. Inoltre, è stato riportato un effetto inibitorio su un adenocarcinoma mammario trapiantabile nei topi [77] e sul melanoma [30]. Recentemente è stato riscontrato un effetto inibitorio di un retinoide sulla crescita di un carcinoma bronchiale umano trapiantato serialmente in topi nudi [40].

Tumori indotti chimicamente

La maggior parte del lavoro sperimentale sull'influenza dei retinoidi su sistemi modello in vivo è stata effettuata con tumori indotti chimicamente. Il lavoro citato in precedenza [17, 20, 78, 80], svolto esclusivamente con composti naturali di vitamina A, aveva già dimostrato un marcato effetto preventivo sui tumori indotti chimicamente. In questi, come in esperimenti successivi, sono stati usati come agenti cancerogeni dimetilbenzantracene (DMBA), benzpirene (BP), metilcolantrene (MCA) o composti nitrosi. Un gran numero di indagini ha seguito quelle precedenti, vari agenti cancerogeni sono stati utilizzati per indurre tutti i tipi di tumori in diversi organi del corpo. In alcuni esperimenti sono stati somministrati non solo agenti iniziatori ma anche agenti promotori. La maggior parte delle indagini riguarda la proprietà preventiva dei retinoidi sui tumori indotti chimicamente, e in questi il retinoide è stato somministrato durante la fase di induzione o più precisamente durante la fase di promozione. Pertanto, l'induzione di papillomi e carcinomi cutanei nei topi da parte di DMBA è stata ritardata o prevenuta dall'applicazione sistemica di acido retinoico o altri retinoidi durante la fase di promozione [8, 9, 12].

Il cheratoacantoma indotto da DMBA sulla pelle dell'orecchio del coniglio potrebbe essere completamente prevenuto somministrando un retinoide aromatico durante la fase di induzione [57]. Nei carcinomi mammari indotti dall'alimentazione con DMBA o N-metil-N-nitrosourea (NMU), la somministrazione di retinoidi come retinilacetato, retinil metil etere e una retinamide ha ridotto l'incidenza di tumori mammari benigni e maligni e ha prolungato il periodo di latenza prima della loro comparsa [34, 62-64].

Un gran numero di esperimenti condotti con tumori della vescica indotti chimicamente hanno mostrato la notevole influenza dell'acido 13-cis-retinoico. Questo composto ha inibito l'incidenza e l'estensione delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche della vescica urinaria [3, 87, 88]. È stato anche dimostrato che i retinoidi hanno un ruolo preventivo nella carcinogenesi del carcinoma del colon indotto chimicamente [67] e dei carcinomi delle vie respiratorie [19, 75]. In alcune condizioni particolari, tuttavia, è stato osservato anche un effetto promotore dopo l'applicazione topica del retinoide [46, 76]. In vari altri esperimenti, i retinoidi non hanno avuto né un effetto inibitorio né un effetto potenziante sulla carcinogenesi.

I tumori cutanei indotti chimicamente potrebbero essere influenzati terapeuticamente in particolare dai retinoidi aromatici. Papillomi e carcinomi consolidati potrebbero essere portati alla regressione. Mentre per la regressione dei papillomi erano necessarie solo piccole dosi di retinoidi, la regressione dei carcinomi è stata ottenuta solo somministrando dosi che causavano un certo grado di tossicità da ipervitaminosi A [5-7, 10, 11, 13].

Tumori indotti da virus

Anche i tumori indotti da virus rispondono ai retinoidi. Il retinilpalmitato ritarda la crescita e ritarda la comparsa iniziale del papilloma di Shope nel coniglio [56]. Nei conigli inoculati con questo virus, la comparsa di papillomi potrebbe essere completamente prevenuta trattando gli animali con il retinoide aromatico Ro 109359 durante la fase di induzione. Nei papillomi consolidati, questo retinoide ha prodotto una regressione terapeutica e, inoltre, nei carcinomi a cellule squamose originati dai papillomi di Shope è stata inibita la crescita del tumore primario e delle metastasi [Y. Itoh, comunicazione personale]. Alte dosi di vitamina A hanno anche ridotto l'incidenza e la gravità dello sviluppo del tumore nei topi inoculati con un virus del sarcoma murino del ceppo Moloney [84]. In questo contesto, i risultati dell'inibizione dell'induzione del virus Epstein-Barr da parte del promotore tumorale TPA sembrano essere importanti [97].

Reazioni biochimiche

Uno dei fenomeni più interessanti osservati nella carcinogenesi cutanea è l'osservazione che l'attività dell'ornitina decarbossilasi indotta nell'epidermide di topo dal promotore tumorale TPA è inibita dall'acido retinoico [92]. Questa reazione biochimica è stata utilizzata per testare vari retinoidi [93] ed è stata stabilita una correlazione positiva tra questo fenomeno biochimico e la promozione del tumore della pelle [94].

Sperimentazioni cliniche con retinoidi per la prevenzione e la terapia della proliferazione del cancro
L'intento nel fornire i suddetti dati da esperimenti in vitro e in vivo è quello di offrire al clinico la possibilità di scegliere un retinoide o un altro per gli studi clinici sia nella prevenzione che nella terapia del cancro. Tutti sanno che si tratta sempre di un compito arduo, in considerazione del fatto che di solito è impossibile prevedere se i risultati di un certo esperimento animale possano essere trasferiti alla pratica clinica. Sono coinvolti così tanti fattori, come la tossicologia, la farmacocinetica, la distribuzione tissutale, il metabolismo, ecc., che rendono imprevedibile l'esito di ogni nuova sperimentazione clinica. Inoltre, mentre uno studio che si occupa della terapia delle lesioni precancerose o cancerose può essere pianificato ed eseguito abbastanza accuratamente, la realizzazione di uno studio profilattico ben progettato è un compito estremamente difficile, con molti ostacoli. Pertanto, la maggior parte degli studi clinici finora sono stati terapeutici. Il successo della terapia delle cheratosi attiniche e dei carcinomi basocellulari della pelle con l'applicazione topica di acido retinoico è stato un primo passo in questa direzione [14, 15]. Ulteriori risultati

positivi sono stati ottenuti dall'applicazione orale di retinoidi nelle leucoplachie [41, 42, 79], nei papillomi della vescica [28] e nei carcinomi basocellulari [74].

Oltre a questi risultati pubblicati, molti altri studi clinici sono stati condotti in Europa, in cui sono stati raggiunti risultati terapeutici positivi ma non ottimali in leucoplachie, cheratosi attiniche, carcinomi basocellulari e papillomi della vescica urinaria con vari retinoidi, ma soprattutto con Ro 4-3780 (acido 13-cis-retinoico) e Ro 10-9359 (retinoide aromatico). I risultati degli studi clinici con Ro 10-9359 in monoterapia di carcinomi a cellule squamose di diversi organi sono stati insoddisfacenti, in quanto remissioni parziali potevano essere raggiunte solo con dosi che inducevano effetti collaterali intollerabili. Sono in programma o sono in corso sperimentazioni profilattiche in gruppi ad alto rischio per il cancro della vescica e dei bronchi. Sono state menzionate le grandi difficoltà di tali prove. Non c'è dubbio che i retinoidi attualmente disponibili non siano ancora sufficientemente efficaci o troppo tossici e la nostra speranza si basa sulla ricerca di retinoidi con un margine terapeutico migliore.

Meccanismo di azione

C'è ancora molta speculazione sul meccanismo d'azione dei retinoidi sulle cellule normali e neoplastiche. La situazione è ulteriormente complicata dal fatto che diverse cellule, tessuti e organi variano nella loro reazione ai retinoidi. Verranno enumerati fatti e ipotesi sperimentali, senza offrire una semplice spiegazione dell'efficacia dei retinoidi.

Proliferazione

Potrebbe esserci un effetto diretto dei retinoidi sulla proliferazione e sulla sintesi del DNA. I tassi di crescita di alcune cellule trasformate e tumorali sono inibiti [29, 48, 49, 51, 52], eventualmente ripristinando l'inibizione della crescita dipendente dalla densità [25, 73] o del controllo della crescita dipendente dall'ancoraggio [26]. L'iperplasia di diversi tessuti in coltura d'organo può essere prevenuta o abolita mediante l'aggiunta di retinoidi. Questa osservazione può essere spiegata dall'effetto antiproliferativo causato da una riduzione della sintesi del DNA [45].

Differenziazione

È noto che lo sviluppo del cancro è accompagnato da una perdita di differenziazione cellulare. La vitamina A garantisce la normale differenziazione dei tessuti epiteliali. I retinoidi rappresentano quindi un approccio fisiologico al problema della chemioprevenzione e della chemioterapia. Recentemente è stata scoperta l'induzione della differenziazione delle cellule di carcinoma embrionale da parte dei retinoidi [37, 89].

Trasformazione maligna

Diversi studi recenti hanno affrontato l'inibizione o l'inversione della trasformazione e il ripristino delle proprietà delle cellule non trasformate. Pertanto, è stato dimostrato che l'applicazione di retinoidi in vitro a fibroblasti di topo in colture cellulari inibisce la trasformazione maligna indotta da MCA [60]. Un altro esempio è l'inibizione di una trasformazione oncogenica indotta da radiazioni da parte di un retinoide aromatico [35]. Nella coltura di organi, la trasformazione epiteliale della ghiandola mammaria indotta da DMBA e la carcinogenesi sono state prevenute dai retinoidi [23]. La carenza di vitamina A o l'iperplasia e la metaplasia indotte da MCA della prostata e della trachea nella coltura d'organo e la loro prevenzione e reversione possono anche essere chiamate, in senso lato, un'inibizione del processo di trasformazione [43, 44, 85]. Durante il processo di trasformazione, le cellule cambiano il pattern di diverse proprietà. Sotto l'influenza dei retinoidi, alcune delle proprietà di una cellula trasformata ritornano a quelle di una cellula normale. Sono stati evidenziati il ripristino dell'inibizione del contatto o dell'inibizione della crescita dipendente dalla densità [25, 73], densità di saturazione [1], della crescita dipendente dall'ancoraggio [26], della adesività cellulare [1, 54, 55] e determinate composizioni di glicoproteine e glicolipidi in membrane [73]. Tutti questi fenomeni suggeriscono che i retinoidi

svolgono un ruolo nella prevenzione e nell'inversione del processo di trasformazione e che il loro punto di attacco potrebbero essere le membrane cellulari.

Biochimica

La serie di alterazioni biologiche di cui sopra deve essere basata su reazioni biochimiche che avvengono durante la carcinogenesi sotto l'influenza dei retinoidi. La stimolazione della sintesi della glicoproteina [47, 53, 54, 76] e della sintesi dei glicolipidi [73] possono forse svolgere un ruolo importante nel meccanismo di azione dei retinoidi. Nel modello del papilloma, i retinoidi portano a necrosi delle cellule [32]. Un'analisi ultrastrutturale e istochimica ha rivelato che la stimolazione della sintesi di glicoproteine avviene a livello intracellulare nell'apparato di Golgi e che i glicosaminoglicani vengono secreti nello spazio intercellulare in grandi quantità, distaccando così le cellule l'una dall'altra e allentando il loro ancoraggio. Queste cellule possono quindi essere eliminate e perse o necrotizzare, forse in parte perché lo spazio intercellulare allargato impedisce l'adeguato scambio di nutrienti. Anche le modificazioni della membrana cellulare osservate sono probabilmente importanti [58]. Inoltre, il rilascio di enzimi lisosomiali mediante labilizzazione della membrana lisosomiale può svolgere un ruolo nella distruzione delle cellule tumorali [24, 40].

Non è ancora noto attraverso quali reazioni chimiche i retinoidi inibiscano l'attività dell'ornitina decarbossilasi indotta dal TPA. È stato anche riportato un aumento della protein chinasi ciclica AMP-dipendente sotto l'influenza dei retinoidi [69]. Inoltre, i retinoidi bloccano l'effetto di stimolazione della crescita di un fattore di crescita del sarcoma [90].

Proteine cellulari che legano i retinoidi

Diverse indagini suggeriscono che l'attività dei retinoidi è mediata da specifiche proteine leganti cellulari, forse in un modo simile a quello noto per gli ormoni steroidei. Sono state descritte due proteine leganti, una proteina legante il retinolo cellulare e una proteina legante l'acido retinoico cellulare. Esiste una correlazione positiva parziale ma non assoluta tra l'attività biologica dei retinoidi e la loro capacità di legarsi alle proteine cellulari che legano i retinoidi. Esiste anche una relazione tra tessuti normali, preneoplastici e neoplastici e un contenuto corrispondentemente crescente di proteine leganti i retinoidi cellulari. Complessi di retinoidi e proteine leganti possono essere trasportati nel nucleo dove modificano la trascrizione genica [18, 36, 37, 70-72, 81-83].

Effetti immunologici

Un ulteriore meccanismo mediante il quale un effetto antitumorale può essere esercitato o supportato riguarda le reazioni immunologiche. È noto da tempo che la vitamina A possiede un effetto adiuvante immunitario [27, 31, 38]. Recentemente, il lavoro di ricerca nel campo dei retinoidi e delle reazioni immunologiche è stato esteso. Pertanto è stato scoperto che l'acido retinoico e altri retinoidi esercitano un effetto sul sistema immunitario mediante la stimolazione dell'induzione di cellule T killer in vitro [21], della citotossicità delle cellule T in vivo [50] e delle cellule T killer del topo [22]. I macrofagi sono stimolati e la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente è aumentata da un retinoide aromatico [I. Fiorentino, comunicazione personale]. Clinicamente è stato affermato che i retinoidi hanno un effetto di potenziamento immunitario [61]. Tuttavia, non è ancora stato chiaramente stabilito se gli effetti immunologici dei retinoidi svolgano un ruolo nella prevenzione e nella terapia dei tumori.

Osservazioni conclusive

In questo articolo abbiamo esaminato le prime e recenti indagini nel campo dei retinoidi. I retinoidi, compresi i composti naturali della vitamina A e gli analoghi strutturali sintetici, rappresentano una nuova classe di composti con notevoli attività profilattiche e terapeutiche. In vari modelli in vitro e in vivo, i retinoidi si sono dimostrati in grado di ritardare o impedire la trasformazione di una cellula normale in una neoplastica. Inoltre, sono state osservate anche la reversione delle cellule trasformate e la regressione di alcuni tumori. Le attività dei retinoidi dipendono dalla loro struttura

chimica. Cellule, tessuti o organi diversi reagiscono ai retinoidi in modi diversi. Mentre i tessuti epiteliali sono il bersaglio più importante di questa classe di composti, anche altri tessuti mostrano profonde alterazioni sotto l'influenza dei retinoidi.

Il principale handicap all'uso pratico dei retinoidi è la cosiddetta sindrome da ipervitaminosi A. I nuovi retinoidi sintetici hanno già dimostrato di possedere un rapporto terapeutico migliore rispetto ai composti naturali di vitamina A. Solo se sarà possibile trovare analoghi con una marcata dissociazione dell'effetto antitumorale e dei sintomi tossici, cioè con un ampio margine terapeutico, si otterrà un successo pratico nella chemioprevenzione clinica e nella chemioterapia del cancro.

L'utilizzo dei retinoidi con il loro particolare meccanismo d'azione fisiologico rappresenta un nuovo approccio alla prevenzione e alla terapia del cancro, differenziandosi dalla convenzionale chemioterapia con agenti citotossici. L'utilità dei retinoidi nella terapia di malattie dermatologiche non neoplastiche (acne, psoriasi e altre dermatosi cheratinizzanti) non è stata discussa in questo articolo.