

Titolo: Retinoidi e Carcinogenesi - Retinoids and Carcinogenesis.

Codice: RET004

Autore: Sporn M.B.

Data: 1977

Rivista: *Nutrition Reviews*, 35(4): 65–69

Argomento: retinoidi

Accesso libero: no

DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1977.tb06541.x>

URL: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-abstract/35/4/65>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2023/01/15/ret004-sporn-1977/>

Parole chiave: retinoidi, differenziazione, epitelio, cancerogenesi, prevenzione

Tumore: n/a

Traduzione: totale e fedele

Punti di interesse: L'articolo è una revisione delle conoscenze su i retinoidi, nelle specifico delle conoscenze delle proprietà differenzianti dei retinoidi naturali e sintetici. Vengono fatte una serie di considerazioni sulle proprietà dei retinoidi, sulla prevenzione della carcinogenesi tramite l'uso dei retinoidi, e riporta risultati di studi con queste molecole su cancro alla vescica, mammella, e polmone che dimostrano il ruolo fondamentale di queste molecole nelle terapie oncologiche. I punti fondamentali di questo lavoro da sottolineare sono:

Gli epitelii possiedono controlli fisiologici intrinseci che impediscono lo sviluppo di malignità, un potenziamento farmacologico di questi meccanismi di controllo è un approccio interessante al problema cancro.

Questi meccanismi di controllo implicano la regolazione della normale differenziazione cellulare negli epitelii. Nessun'altra classe di sostanze è nota per avere il ruolo essenziale che i retinoidi hanno nel controllare la differenziazione di quasi tutte le cellule epiteliali.

La differenziazione delle cellule staminali per produrre le specifiche cellule mature che caratterizzano i vari epitelii del corpo (cellule ciliate e mucose del bronco, cellule superficiali luminali della vescica etc), è sotto la controllo diretto dei retinoidi.

La carenza di retinoidi aumenta la suscettibilità alla carcinogenesi e questo è dovuto all'aumento dell'attività sintetica e mitotica del DNA. I retinoidi sono molecole necessarie per il mantenimento di uno stato cellulare differenziato a bassa attività mitotica e sintetica del DNA.

La carcinogenesi comporta una de-differenziazione o un arresto della differenziazione negli epitelii. L'uso farmacologico dei retinoidi nella prevenzione del cancro è un tentativo di arrestare o invertire un processo patologico potenziando i processi fisiologici di differenziazione che vengono bloccati o alterati dall'azione di agenti cancerogeni.

Negli epitelii esposti ad agenti cancerogeni sono operativi due processi opposti: 1) i normali meccanismi cellulari che stabilizzano stati maturi, differenziati, e 2) i meccanismi neoplastici che destabilizzano questi stati differenziati e provocano la comparsa di cellule con stati di differenziazione primitiva o alterata.

I normali meccanismi cellulari negli epitelii possono riparare un certo livello minimo di alterazione molecolare e cellulare causata da agenti cancerogeni. Ma se il livello di esposizione cancerogena è troppo alto e troppo prolungata alla fine ne risulterà un tumore maligno invasivo.

L'uso di retinoidi che potenziano opportunamente i normali meccanismi cellulari di differenziazione offre un mezzo pratico di prevenzione del cancro epiteliale.

L'articolo conclude affermando che la vitamina A e i suoi analoghi sintetici (retinoidi) sono stati utilizzati con successo per prevenire il cancro della pelle, del polmone, della vescica e della mammella in animali da esperimento. Si tratta di un approccio farmacologico alla prevenzione del cancro mediante il potenziamento dei meccanismi di difesa epiteliale intrinseci.

Traduzione articolo

Fin dagli anni '20 è noto che esiste una relazione significativa tra il ruolo della vitamina A nel controllo della differenziazione delle cellule epiteliali e lo sviluppo di malignità nei tessuti epiteliali. (1) Solo di recente, tuttavia, sono stati compiuti intensi sforzi per utilizzare questa relazione per lo scopo pratico della prevenzione del cancro epiteliale. Poiché la vitamina A è ora nota per essere richiesta nel normale percorso di differenziazione delle cellule epiteliali essenzialmente in tutti i siti epiteliali bersaglio di origine del cancro (2) e poiché i tumori epiteliali rappresentano la grande maggioranza dei nuovi casi di cancro e dei decessi per cancro (3), questo approccio al controllo del cancro sta attirando una crescente attenzione. Questo nuovo approccio è attraente perché è genericamente applicabile a una parte così ampia del problema del cancro totale, perché richiede un approccio preventivo, piuttosto che terapeutico al problema, e perché comporta il potenziamento dei meccanismi di difesa fisiologici intrinseci contro lo sviluppo del cancro in tessuti epiteliali, piuttosto che la distruzione citotossica di cellule già maligne, come nel caso della chemioterapia convenzionale (4). Va sottolineato, tuttavia, che attualmente esistono poche prove che indichino che la vitamina A o i suoi analoghi (noti insieme come retinoidi) abbiano effetti utili nel trattamento delle neoplasie epiteliali invasive; in tali casi la chemioterapia, la chirurgia, la radioterapia o l'immunoterapia offrono l'unica speranza di cura. I tassi estremamente bassi di sopravvivenza a cinque anni per molti tipi di cancro epiteliale (3), tuttavia, rendono lo sviluppo di approcci preventivi al cancro della massima importanza.

In questo articolo, esamineremo l'uso dei retinoidi per questo scopo. Ci sono due aspetti di questo problema che devono essere considerati separatamente. Il primo e più semplice è se la carenza alimentare di vitamina A aumenti la suscettibilità alla cancerogenesi. La seconda e molto più difficile considerazione è se la somministrazione farmacologica dei retinoidi possa essere utilizzata per prevenire il cancro negli animali o nelle persone che hanno già un apporto di vitamina A generalmente considerato adeguato per la maggior parte degli scopi nutrizionali.

Carenza dietetica di retinoidi e maggiore suscettibilità alla cancerogenesi

Esistono diversi studi che indicano che la carenza di retinoidi aumenta la suscettibilità alla carcinogenesi, sia negli animali da esperimento che nell'uomo. Ciò è stato dimostrato nel tratto respiratorio (5), nella vescica (6) e nel colon del ratto (7), così come nel tratto respiratorio dell'uomo (8). In questi studi la diversità delle esposizioni cancerogene includeva idrocarburi policiclici

sintetici (5) e nitrofurani (6), così come il potente prodotto naturale l'aflatossina B1 (7). Una possibile spiegazione di questo aumento della carcinogenesi è l'aumento dell'attività sintetica e mitotica del DNA che è noto per verificarsi negli epitelii carenti di retinoidi. L'epitelio respiratorio normale, ad esempio, ha un'attività sintetica del DNA molto bassa e una bassa attività mitotica (9). Durante la carenza di vitamina A, tuttavia, vi è un immenso aumento dell'indice di marcatura della timidina e dell'indice mitotico (9). Istologicamente si osserva una marcata iperplasia delle cellule basali (staminali) dell'epitelio (10). Nella carcinogenesi cutanea sperimentale, tale aumento della sintesi del DNA è associato agli effetti di promozione del tumore di agenti come l'olio di croton (11).

I dati a disposizione indicano chiaramente che a nessuna popolazione umana a rischio di sviluppare il cancro dovrebbe essere consentito di rimanere in uno stato carente di vitamina A. Considerando il costo relativamente irrisorio dell'integrazione della dieta con un minimo fabbisogno giornaliero di retinil acetato o retinil palmitato, questo è certamente un obiettivo che dovrebbe essere raggiunto per l'intera popolazione.

Prevenzione farmacologica del cancro con i retinoidi

È subito evidente che molte persone la cui dieta soddisfa tutte le attuali raccomandazioni nutrizionali sviluppano un cancro epiteliale invasivo. Le neoplasie epiteliali possono anche essere facilmente indotte con cancerogeni chimici in ratti, topi e criceti mantenuti con diete complete da laboratorio. Vi è quindi un'importante necessità di sviluppare metodi per la prevenzione del cancro nelle popolazioni la cui dieta sembra essere normale. Poiché gli epitelii possiedono controlli fisiologici intrinseci che impediscono lo sviluppo di malignità (12), un potenziamento farmacologico di questi meccanismi di controllo è un approccio interessante al problema (13). Questi meccanismi di controllo implicano la regolazione della normale differenziazione cellulare negli epitelii, e qui i retinoidi hanno un ruolo unico ed importante. Nessun'altra classe di sostanze è nota per avere il ruolo essenziale che i retinoidi hanno nel controllare la differenziazione di quasi tutte le cellule epiteliali. La differenziazione delle cellule basali (staminali) per produrre le specifiche cellule mature che caratterizzano i vari epitelii del corpo, come le cellule ciliate e mucose del bronco o le cellule superficiali specializzate che rivestono la superficie luminale della vescica, è sotto il controllo diretto dei retinoidi (1, 2, 14, 15). Poiché la carcinogenesi comporta una de-differenziazione o un arresto della differenziazione negli epitelii, l'uso farmacologico dei retinoidi nella prevenzione del cancro è un tentativo di arrestare o invertire un processo patologico potenziando i processi fisiologici di differenziazione che vengono bloccati o alterati dall'azione di agenti cancerogeni. Pertanto, negli epitelii esposti ad agenti cancerogeni sono operativi due processi opposti: i normali meccanismi cellulari che stabilizzano stati maturi, differenziati, e i meccanismi neoplastici che destabilizzano questi stati differenziati e provocano la comparsa di cellule con stati di differenziazione primitiva o alterata. È noto che i normali meccanismi cellulari negli epitelii possono riparare un certo livello minimo di alterazione molecolare e cellulare causata da agenti cancerogeni e prevenire lo sviluppo del fenotipo maligno. Se il livello di esposizione cancerogena è troppo alto e troppo prolungato, tuttavia, alla fine ne risulterà un tumore maligno invasivo. In questo contesto, l'uso di retinoidi che potenziano opportunamente i normali meccanismi cellulari di differenziazione offre un mezzo pratico di prevenzione del cancro epiteliale.

Studi con acetato di retinile e palmitato di retinile

I primi studi sulla prevenzione del cancro negli animali con retinoidi hanno utilizzato forme nutrizionali comuni di vitamina A, come l'acetato di retinile o il palmitato di retinile. Sebbene in alcuni studi sia stato riportato che questi esteri retinilici hanno effetti benefici nella prevenzione del carcinoma della trachea (16), dei bronchi (16), della cervice uterina (17), dello stomaco (17) e della vagina (17), sono stati ottenuti risultati contrastanti (18) con questi retinoidi naturali. Due proprietà

di questi esteri retinilici limitano notevolmente la loro utilità nella prevenzione del cancro. In primo luogo, nonostante la somministrazione di livelli elevati nella dieta, questi esteri retinilici potrebbero non essere disponibili per specifici siti bersaglio epiteliali, come l'epitelio della vescica, a causa di meccanismi speciali per il trasporto del retinolo nel sangue (19, 20) e l'immagazzinamento di esteri retinilici nel fegato (21). In secondo luogo, il conseguente deposito eccessivo nel fegato può portare a danno epatico altamente tossico (22). Pertanto, sebbene l'acetato di retinile e il palmitato di retinile siano agenti altamente utili e poco costosi per la correzione della carenza di vitamina A e per diminuire l'eccesso di rischio di carcinogenesi associato a questa carenza, non sono agenti particolarmente efficaci per uso farmacologico per la prevenzione del cancro negli animali o nelle persone che seguono diete normali. A tale scopo, è stato necessario sviluppare retinoidi sintetici che abbiano diversi modelli di distribuzione tissutale, metabolismo e immagazzinamento nel corpo e una minore tossicità per il fegato.

Retinoidi sintetici e prevenzione del cancro

Le limitazioni del retinil acetato e retinil palmitato come agenti farmacologici per la prevenzione del cancro hanno portato alla sintesi di un gran numero di nuovi retinoidi, che includono molecole in cui è stata modificato l'anello, la catena laterale e il gruppo terminale polare. Sebbene questi composti siano analoghi strutturali della vitamina A, hanno proprietà biologiche e farmacologiche che sono nettamente diverse dal retinolo, dal retinil acetato e retinil palmitato. Molti dei retinoidi sintetici sono altamente attivi nel controllo della normale differenziazione delle cellule epiteliali, ma non supportano la crescita se somministrati ad animali carenti di vitamina A (23, 24). L'analogo, l'acido 13-cis-retinoico, è nettamente meno tossico per gli animali dell'acido all-trans-retinoico (5), sebbene l'attività biologica nel controllo della differenziazione cellulare sia approssimativamente equivalente. Il retinil metil etere ha un'attività di promozione della crescita approssimativamente equivalente al retinolo o al retinil acetato (25, 26), ma è molto meno tossico di uno di questi due retinoidi naturali; la minore tossicità del retinil metil etere è stata dimostrata sia in vivo (27) che in vitro (28). Il retinil butil etere ha uno schema di distribuzione tissutale che è molto diverso dal retinil acetato, dal retinil palmitato o dal retinil metil etere, in quanto l'etere butilico o i suoi metaboliti non sono immagazzinati nel fegato in quantità vicine ai livelli che si trovano con l'altro tre retinoidi (28). È chiaro che molte variazioni strutturali nella molecola retinoide di base sono in grado di trasmettere un nuovo ampio spettro di proprietà biologiche e farmacologiche e che ogni nuova molecola deve essere valutata in termini di effetti risultanti. Sebbene le relazioni struttura-funzione di attività e tossicità siano state valutate in vitro per molti retinoidi (28), non è ancora emerso un quadro definito su quali specifici retinoidi siano più utili per la prevenzione di specifici tipi di cancro epiteliale. Esistono già dati che indicano che i retinoidi sintetici sono più utili dei retinoidi naturali, tuttavia, per la prevenzione del cancro della pelle, delle vie respiratorie, della ghiandola mammaria e della vescica.

I primi studi sulla prevenzione del cancro epiteliale mediante retinoidi sintetici hanno utilizzato il classico sistema di carcinogenesi cutanea a due stadi. I topi sono stati trattati localmente con l'idrocarburo policiclico, 7,12 dimetilbenza-antracene, e le lesioni sono state promosse dall'applicazione topica di olio di croton. Le prime lesioni a comparire furono papillomi benigni, che poi progredirono in carcinomi. I primi studi hanno mostrato che la somministrazione orale di acido tutto trans-retinoico causava la regressione dei papillomi e preveniva la comparsa del carcinoma (29). L'indice terapeutico dell'acido retinoico non era buono come desiderato, tuttavia, e due analoghi sintetici, in cui l'anello cicloesenilico è stato sostituito da un anello aromatico e in cui anche il gruppo terminale polare è stato modificato, si sono dimostrati più efficaci dell'acido tutto trans retinoico (31, 31).

La prevalenza e la gravità del problema del cancro ai polmoni ha reso questo sistema importante per la sperimentazione animale sui retinoidi sintetici. Come notato in precedenza, ci sono stati risultati

contrastanti sugli effetti profilattici degli esteri retinilici naturali. Fino ad oggi, c'è stato un solo studio definitivo in cui un retinoide sintetico (in questo caso, l'acido 13-cis-retinoico) ha dimostrato di essere efficace nella prevenzione del cancro tracheobronchiale. In questi esperimenti, la malignità è stata indotta nei criceti dalla somministrazione intratracheale di benzoapirene su una polvere portatrice di ossido ferrico. Quando gli animali sono stati sottoposti a somministrazione orale di acido 13-cis retinoico dopo il completamento del dosaggio cancerogeno, si è verificata una sostanziale inibizione dello sviluppo di tumori maligni. Non sono stati osservati effetti collaterali deleteri dall'alimentazione prolungata di acido 13-cis-retinoico a dosi fino a 9 mg a settimana (4). Al contrario, i criceti non tollerano l'alimentazione cronica nemmeno della metà di questa dose di retinil acetato.

Questi studi di successo con l'acido retinoico 13-cis hanno portato alla sua valutazione per la prevenzione di altri tipi di cancro epiteliale. Gli studi sulla prevenzione del cancro alla vescica nei ratti sono stati particolarmente promettenti; la necessità di un retinoide sintetico era particolarmente grande poiché in letteratura era già apparso un rapporto sull'inefficacia del retinil palmitato contro la carcinogenesi della vescica (6). Due sistemi sperimentali sono stati utilizzati per la valutazione degli effetti dell'acido 13-cis-retinoico sull'epitelio della vescica. Il primo prevedeva l'uso del cancerogeno N-metil-N-nitrosourea (NMU). In questo sistema, l'NMU è stato applicato direttamente all'epitelio della vescica di ratti femmina mediante cateterizzazione della vescica e instillazione diretta di una soluzione del cancerogeno. Dopo il completamento del dosaggio cancerogeno, i ratti sono stati sottoposti a una dieta senza retinoidi o a una dieta integrata con acido 13-cis-retinoico. Sei mesi dopo la somministrazione iniziale di cancerogeno, i ratti sono stati sacrificati e l'incidenza e l'estensione del cancro della vescica sono state valutate mediante esame istopatologico dettagliato (32, 33). È stato riscontrato un marcato effetto inibitorio dell'acido 13-cis-retinoico. La capacità di questo retinoide di diminuire il numero di lesioni preneoplastiche della vescica era particolarmente notevole. In studi più recenti, l'agente cancerogeno selettivo della vescica, la N-butyl-N-(4-idrossibutyl) nitrosamina, è stato somministrato a ratti maschi tramite sonda gastrica. Ancora una volta, l'alimentazione con acido 13-cis-retinoico non è stata iniziata fino al completamento del dosaggio del cancerogeno, e ancora una volta è stato riscontrato un significativo effetto inibitorio sulla carcinogenesi della vescica (34). In questi studi sui ratti, come con i criceti, non sono stati osservati effetti tossici dall'alimentazione del retinoide ai livelli di dose indicati. Poiché il cancro della vescica nell'uomo è caratterizzato da un periodo particolarmente lungo di alterazioni epiteliali preneoplastiche prima dello sviluppo di neoplasie invasive (35) e poiché l'acido retinoico 13-cis sembra essere particolarmente efficace nell'arresto o nell'inversione di tali alterazioni, l'uso di questo retinoide per studi sperimentali sulla prevenzione del cancro della vescica nell'uomo sembrano essere attualmente degni di considerazione.

Il cancro al seno è il principale tumore maligno responsabile di decessi per cancro nelle donne americane. Come il cancro del polmone e della vescica, è anche una malattia caratterizzata da una serie prolungata di alterazioni precancerose prima dello sviluppo della neoplasia invasiva (36). Poiché la maggior parte dei tumori al seno insorgono nelle strutture epiteliali duttali (37, 38), l'uso dei retinoidi per la prevenzione di questa neoplasia ha ancora una buona base razionale. In studi condotti diversi anni fa era stato riportato che singole grandi dosi settimanali di palmitato di retinile erano inefficaci nel proteggere le femmine di ratto dai tumori mammari indotti dal 7,12-dimetilbenza antracene (DMBA) (39). Una nuova indagine sull'uso degli esteri retinilici nella prevenzione dei tumori mammari nei ratti ha mostrato che l'alimentazione quotidiana prolungata di retinil acetato (miscelato nella dieta sotto forma di perline stabilizzate) ha avuto un effetto protettivo contro il DMBA (40). Tuttavia, si desiderava ancora una volta un retinoide sintetico con migliori proprietà tossicologiche e farmacologiche. Il retinil metil etere è stato selezionato per questo scopo. Sono stati quindi avviati studi sulla prevenzione del cancro mammario indotto dal DMBA con questo retinoide sintetico, che si è dimostrato più efficace del retinil acetato nella prevenzione del

cancro (41). In questi studi è stata somministrata una singola dose orale di DMBA. Una settimana dopo, i ratti sono stati sottoposti a una dieta normale, una dieta normale più acetato di retinile o una dieta normale più retinil metil etere. Gli effetti inibitori dei retinoidi in questi studi non erano il risultato dell'inibizione dell'inizio della carcinogenesi. Piuttosto, i retinoidi hanno impedito la progressione degli stati precancerosi della malattia verso la malignità invasiva. Gli effetti del retinil metil etere nel ritardare la comparsa di tumori maligni erano notevoli in questi studi; non solo sono stati osservati meno tumori, ma sono comparsi anche molto più tardi negli animali trattati con retinil metil etere.

Conclusione

La vitamina A e i suoi analoghi sintetici (retinoidi) sono stati utilizzati con successo per prevenire il cancro della pelle, del polmone, della vescica e della mammella in animali da esperimento. Si tratta di un approccio farmacologico alla prevenzione del cancro mediante il potenziamento dei meccanismi di difesa epiteliale intrinseci. I retinoidi sintetici sono decisamente superiori per questo scopo. Il futuro uso pratico di questi agenti per la prevenzione del cancro nell'uomo dipenderà dalla disponibilità dei retinoidi sintetici appropriati.