

Titolo: "Retinoidi e prevenzione del cancro - Retinoids and cancer prevention"

Codice: RET005

Autore: Sporn M.B.

Data: 1979

Rivista: CA A Cancer Journal for Clinicians 29 (2): 120 - 125

Argomento: retinoidi

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.3322/canjclin.29.2.120>

URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.3322/canjclin.29.2.120>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2023/01/19/ret005-sporn-1979/>

Parole chiave: retinoidi, vitamina A, epiteli, differenziazione, prevenzione

Tumore: n/a

Traduzione: totale e fedele

Punti di interesse

Questo articolo non è un lavoro scientifico ma un'intervista dell'Editore della rivista *CA A Cancer Journal for Clinicians* al dr. Micheal B. Sporn. E' molto colloquiale e facile da leggere. La riassumerei con frasi dell'autore che ho trovato interessanti visto anche il fatto che era il 1979.

- Non esiste un'altra classe di agenti come i retinoidi, in termini del loro potenziale di influenzare lo sviluppo del cancro nelle fasi molto precoci.
- I retinoidi svolgono un ruolo essenziale nel controllo della differenziazione di quasi tutte le cellule epiteliali del corpo: quelle dei bronchi e della trachea, dello stomaco, dell'intestino, dei reni e della vescica, del pancreas, dei testicoli, della prostata, dell'utero e della pelle. Non conosciamo nessun'altra classe di sostanze che abbia l'importante ruolo che hanno i retinoidi nel controllo della differenziazione cellulare.
- Il termine "retinoide", coniato alcuni anni fa, include la vitamina A in tutte le sue forme naturali, così come l'intero insieme di analoghi sintetici di queste sostanze. Esiste un gran numero - letteralmente centinaia - di retinoidi sintetici, sviluppati da chimici organici.
- Le prime ricerche sulla profilassi del cancro impiegavano retinoidi naturali, con risultati variabili, ma ora l'attenzione si concentra sui sintetici.
- Il grande impulso alla ricerca arrivò con lo sviluppo dei sintetici da parte dei chimici organici.
- La loro funzione nella differenziazione cellulare è nota da 50 anni. Il primo lavoro di chemioprevenzione del cancro è iniziato 20 o 25 anni fa, con retinoidi applicati localmente, per valutarne l'efficacia nella prevenzione del cancro della pelle.
- I dati disponibili dimostrano chiaramente che nessuno ad alto rischio di sviluppare il cancro dovrebbe diventare, o essere autorizzato a rimanere, carente di vitamina A. Alcune buone fonti sono le verdure verdi e gialle, il burro, il latte non scremato e il fegato.

Traduzione articolo

Editore: Puoi farmi una breve introduzione all'argomento dei retinoidi e alla loro rilevanza per la ricerca sul cancro?

Dr. Sporn: I retinoidi sono unici in quanto hanno dimostrato sperimentalmente di essere efficaci come agenti di prevenzione del cancro. Con l'eccezione degli steroidi, non esiste un'altra classe di agenti come i retinoidi, in termini del loro potenziale di influenzare lo sviluppo del cancro nelle fasi molto precoci. Di solito, ciò che etichettiamo come cancro clinico è la malattia che ha raggiunto i suoi stadi finali e invasivi. Tuttavia, in molti casi il cancro è una malattia che si sviluppa molto lentamente, in un periodo fino a 20 anni. Tra l'insulto cancerogeno iniziale e il verificarsi di una crescita maligna e invasiva vi è un lungo periodo di latenza, durante il quale le cellule non sono completamente maligne ma stanno subendo cambiamenti lenti e sottili che alla fine culminano in una lesione invasiva.

Negli ultimi anni, l'interesse per la prevenzione del cancro è aumentato e ci sono diversi modi per avvicinarsi alla prevenzione. Uno è bloccare l'inizio del cancro, l'insulto cancerogeno, ad esempio eliminando gli agenti cancerogeni dall'ambiente. Ma questo non è sempre fattibile nel nostro mondo sovraffollato e tecnologicamente complesso.

La promessa dei retinoidi nella prevenzione del cancro implica il loro uso durante il periodo di latenza. Disponiamo di dati provenienti da sistemi sperimentali che indicano che la somministrazione di retinoidi dopo che si è verificato l'inizio cancerogeno, ma prima che si sviluppi un cancro invasivo, può ritardare o addirittura sopprimere il processo maligno. Questo effetto preventivo riguarda solo i tumori derivanti dal tessuto epiteliale.

Editore: come spiega questa azione selettiva?

Dr. Sporn: I retinoidi svolgono un ruolo essenziale nel controllo della differenziazione di quasi tutte le cellule epiteliali del corpo: quelle dei bronchi e della trachea, dello stomaco, dell'intestino, dei reni e della vescica, del pancreas, dei testicoli, della prostata, dell'utero e della pelle. Non conosciamo nessun'altra classe di sostanze che abbia l'importante ruolo che hanno i retinoidi nel controllo della differenziazione cellulare.

La nostra comprensione dei meccanismi attraverso i quali i retinoidi controllano la differenziazione cellulare e la sintesi del DNA è lungi dall'essere completa. Un'ipotesi pone il loro controllo a livello nucleare, un'altra a livello della membrana cellulare; nessuno dei due è provato.

Tuttavia, esiste chiaramente una solida base per la loro somministrazione sperimentale per stabilizzare o arrestare il processo preneoplastico, poiché lo sviluppo del cancro comporta la de-differenziazione delle cellule e l'attività mitotica incontrollata. Infatti, in un recente studio di Strickland alla Rockefeller University, utilizzando un sistema di teratocarcinoma in vitro con una popolazione di cellule staminali tumorali, il trattamento con acido retinoico ha indotto le cellule staminali a differenziarsi. La domanda è: in che modo i retinoidi migliorano la differenziazione e possono essere utilizzati in modo pratico per prevenire il cancro negli esseri umani?

Editore: Questo è certamente intrigante. Esattamente cosa sono i retinoidi?

Dr. Sporn: Il termine "retinoide", coniato alcuni anni fa, include la vitamina A in tutte le sue forme naturali, così come l'intero insieme di analoghi sintetici di queste sostanze. L'alcol di vitamina A, o retinolo, e gli esteri della vitamina - retinil acetato e retinil palmitato - sono le forme naturali che acquisiamo dalla nostra dieta.

Esiste un gran numero - letteralmente centinaia - di retinoidi sintetici, sviluppati da chimici organici. Tutti i sintetici sono strutturalmente modellati sulle forme ad anello presenti in natura e la loro azione di base è imitare l'azione dei retinoidi naturali. In questo modo, sono come gli steroidi

sintetici che sono stati sviluppati per il controllo della fertilità e il miglioramento delle malattie infiammatorie.

Le prime ricerche sulla profilassi del cancro impiegavano retinoidi naturali, con risultati variabili, ma ora l'attenzione si concentra sui sintetici. Sembrano mantenere la più grande promessa come agenti di prevenzione del cancro.

Editore: quali vantaggi farmacologici hanno i retinoidi sintetici rispetto ai composti presenti in natura?

Dr. Sporn: Prima di tutto, i retinoidi naturali, se somministrati in quantità significativamente maggiori rispetto a quelle normalmente assunte con la dieta, sono altamente tossici. Ad esempio, vengono immagazzinati nel fegato, dove quantità eccessive possono causare seri danni; e potrebbero esserci altri effetti tossici. Alcuni dei materiali sintetici usati sperimentalmente sono molto meno tossici; non si accumulano nel fegato né danneggiano altri tessuti a dosi ragionevoli. In secondo luogo, quando si somministra un agente per un organo bersaglio, bisogna essere sicuri che raggiungerà quell'organo e, una volta lì, raggiungerà un livello terapeutico. Spesso non possiamo farlo con i retinoidi naturali; ad esempio, gli esteri retinilici non sono disponibili per l'epitelio della vescica a causa dei meccanismi speciali per il loro trasporto nel sangue e la loro conservazione nel fegato.

Tuttavia, nel produrre i vari retinoidi sintetici, i chimici alterano certi gruppi terminali o catene laterali, e queste lievi modifiche conferiscono ai retinoidi sintetici diverse proprietà metaboliche e farmaco cinetiche, risultando in meccanismi di trasporto e immagazzinamento diversi per ciascun composto. Pertanto, possiamo selezionare agenti sintetici specifici per determinati epiteli target. Non possiamo farlo con i retinoidi naturali.

Editore: E la vitamina A nella nostra dieta? Qual è l'implicazione per coloro che sviluppano tumori epiteliali?

Dr. Sporn: In circostanze normali la vitamina A naturale acquisita attraverso la dieta svolge adeguatamente le sue funzioni riguardanti la differenziazione cellulare. È noto che questi normali meccanismi cellulari possono riparare un certo livello di alterazione molecolare o cellulare causata dall'esposizione ad agenti cancerogeni. C'è sempre questa forza stabilizzatrice naturale, che opera in opposizione a qualsiasi influenza cancerogena. Tuttavia, alcuni individui sono carenti di vitamina A, e in alcuni casi l'insulto cancerogeno è di tale entità, o è così prolungato, che le difese intrinseche del corpo sono inadeguate.

Editore: Quindi la somministrazione di retinoidi è in realtà un potenziamento del naturale processo fisiologico di differenziazione?

Dr. Sporn: Esattamente. Questo è ciò che distingue la chemioprevenzione dalla chemioterapia. In quest'ultimo cerchiamo di uccidere le cellule tumorali invasive con sostanze chimiche citotossiche che bloccano le vie metaboliche cellulari cruciali. La chemioprevenzione, d'altra parte, è un tentativo di arrestare o invertire la crescita preneoplastica prima che progredisca verso il cancro invasivo. I retinoidi non sono né citotossici né mutageni.

Editore: Quindi non c'è alcuna indicazione per il loro uso quando è presente un cancro invasivo?

Dr Sporn: Esatto. Ci sono stati pochi studi in cui i retinoidi si sono dimostrati utili quando il cancro aveva raggiunto uno stadio invasivo.

Editore: come è iniziato l'interesse per i retinoidi come agenti di prevenzione del cancro?

Dr. Sporn: La loro funzione nella differenziazione cellulare è nota da 50 anni. Il primo lavoro di chemioprevenzione del cancro è iniziato 20 o 25 anni fa, con retinoidi applicati localmente, per valutarne l'efficacia nella prevenzione del cancro della pelle. Circa 10 anni fa, è stato dimostrato che i retinoidi naturali hanno un effetto inibitorio sullo sviluppo del cancro ai polmoni nei criceti. Il grande impulso alla ricerca arrivò con lo sviluppo dei sintetici da parte dei chimici organici.

Editore: Quali sono stati i metodi e i risultati negli studi che utilizzano gli animali?

Dr. Sporn: Nei sistemi animali viene somministrato un noto cancerogeno organo-specifico, seguito dal trattamento con un retinoide. Numerosi ricercatori hanno affermato che i retinoidi naturali inibiscono lo sviluppo del cancro in vari epitelii di criceti, topi e ratti. Tuttavia, in tutti gli esperimenti che utilizzavano retinoidi naturali, si sono verificati problemi di tossicità e distribuzione tissutale inadeguata.

Nei sistemi in cui sono stati utilizzati retinoidi sintetici, è stato riportato che causano la regressione dei papillomi cutanei nei topi; riduzione significativa dell'incidenza del carcinoma respiratorio nei criceti; inibizione del cancro alla vescica nei ratti; e ritardo e marcata riduzione dell'incidenza del cancro mammario nei ratti.

Editore: come sono stati somministrati i retinoidi nelle indagini sugli animali?

Dr. Sporn: In ogni studio, sono stati dati oralmente. Questo è di particolare interesse se si considera il loro possibile utilizzo nell'uomo.

Editore: quando pensi che inizierà la valutazione dei retinoidi negli esseri umani?

Dr. Sporn: Una sperimentazione clinica è già iniziata. Questo è uno studio di fase I condotto dal National Bladder Cancer Collaborative Group A, che coinvolge individui ad alto rischio di cancro alla vescica. A tutti questi soggetti è stato asportato chirurgicamente un tumore superficiale della vescica, nonché una recidiva del tumore e l'asportazione di quel tumore e, secondo dati statistici ben consolidati, hanno un'altissima probabilità di un'altra recidiva. Entrando nello studio, nessuno di questi pazienti ha evidenza di cancro invasivo, ma hanno un epitelio vescicale preneoplastico. Il retinoide sintetico in fase di test, basato sul suo successo con il cancro alla vescica nei modelli animali, è l'acido 13-cis-retinoico.

Editore: Lo scopo di questa sperimentazione clinica, quindi, è determinare se la somministrazione di questo retinoide sintetico può prevenire la recidiva di tumori della vescica in una popolazione ad alto rischio.

Dr. Sporn: Esatto. Queste persone hanno una probabilità del 60-70% di sviluppare un altro tumore alla vescica entro un anno o due.

Se la somministrazione di retinoidi si traduce in una riduzione significativa del tasso di recidiva previsto, verranno avviati studi di fase III in doppio cieco, utilizzando popolazioni randomizzate e soggetti di controllo.

È allo studio un trial per la prevenzione del cancro del collo dell'utero nelle donne che presentano

una citologia anomala al PAP test, ma che io sappia lo studio non è ancora in corso.

Editore: La carenza alimentare di vitamina A aumenta la suscettibilità alla cancerogenesi?

Dr. Sporn: Ci sono prove che lo suggeriscono, sia negli animali da esperimento che nell'uomo. Alcuni epitelii normali, come quelli dei bronchi e della vescica, mostrano scarsa sintesi del DNA e attività mitotica. Nella carenza di vitamina A, tuttavia, le cellule basali o staminali dell'epitelio diventano iperplastiche. Studi con criceti hanno dimostrato che la carenza di vitamina A è accompagnata da un aumento dell'assorbimento di timidina e da un conseguente aumento della sintesi del DNA e delle mitosi nell'epitelio respiratorio. Questa potrebbe essere la base per una maggiore suscettibilità al cancro in caso di carenza di vitamina A.

Editore: Secondo lei, tutti dovrebbero assumere integratori di vitamina A per evitare una carenza?

Dr. Sporn: I dati disponibili dimostrano chiaramente che nessuno ad alto rischio di sviluppare il cancro dovrebbe diventare, o essere autorizzato a rimanere, carente di vitamina A. La maggior parte delle persone che seguono diete ragionevoli ed equilibrate hanno certamente un adeguato apporto di vitamina A. Alcune buone fonti sono le verdure verdi e gialle, il burro, il latte non scremato e il fegato. Inoltre, oggi molti cibi sono fortificati con vitamina A. Ma coloro che non assumono la dose raccomandata di 1,5 mg di retinolo o estere di retinile al giorno possono aumentare il rischio di sviluppare il cancro e una tale carenza può essere prevenuta molto facilmente ed economicamente o corretto.

Editore: alla luce dei problemi di tossicità riscontrati nella ricerca sugli animali utilizzando i retinoidi naturali, c'è qualche pericolo per le persone che assumono integratori di vitamina A, che contengono le forme naturali della vitamina A?

Dr. Sporn: Anche se si sta ricevendo una dieta adeguata di vitamina A, non c'è assolutamente alcun pericolo nell'integrare tale assunzione con una singola capsula multivitaminica. Anche se non credo nelle capsule di megavitamine, una singola capsula multivitaminica al giorno garantisce quasi che non si sarà carenti di vitamina A, e penso che sia il miglior investimento nutrizionale che si possa fare.

Editore: Che ne dici di somministrare retinoidi a popolazioni a rischio di cancro a causa del loro stile di vita, ad esempio i fumatori?

Dr. Sporn: Mentre l'appello per questa applicazione può essere grande, ritengo che i retinoidi non dovrebbero essere introdotti con l'atteggiamento che le persone possono prenderli e fumare impunemente o esporsi inutilmente ad altri agenti cancerogeni. Promuovere questo tipo di pensiero sarebbe un grave errore.

Editore: Cosa ti dice la tua sfera di cristallo sul prossimo futuro?

Dr. Sporn: Nessuno può dire, ora, che in una certa data i retinoidi saranno disponibili per uso generale. Molto dipende dagli studi pilota in corso e previsti e dall'ulteriore sviluppo di retinoidi sintetici con bassa tossicità e percorsi metabolici e modelli di distribuzione molto specifici. L'interesse per i retinoidi per la prevenzione del cancro non è stato esplosivo; ma nel corso degli anni c'è stata una costante escalation di interesse e sono abbastanza ottimista sul fatto che un giorno, e potrebbe essere molto lontano in futuro, saranno ampiamente ed efficacemente utilizzati nella

RET005 Sporn (1979)

prevenzione dei tumori epiteliali.

Editore: Grazie, dottor Sporn.