

Prevenzione delle lesioni neoplastiche del colon-retto: ruolo dei fitoestrogeni

La cancerogenesi colon-rettale è un processo multifasico che dipende dall'interazione di fattori genetici ed acquisiti (esposizione a fattori esogeni o endogeni che innescano e mantengono la trasformazione neoplastica). La chemioprevenzione, un meccanismo indispensabile per ridurre i casi di malattia e i costi legati alla patologia, si basa su numerosi fattori: dieta mediterranea, farmaci e, infine, estrogeni e fitoestrogeni

Dafne Pisani

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Bari Aldo Moro



Il carcinoma del colon retto (CCR) costituisce la seconda causa di morte per tumore nei Paesi occidentali con circa 49.000 decessi nel 2011. La prevalenza in Italia è di 564 casi ogni 100.000 abitanti. L'incidenza è superiore nel sesso maschile (20.700 nuovi casi/anno) rispetto al sesso femminile (17.300 nuovi casi/anno) con un OR di 1.4.

“La cancerogenesi colon-rettale è un processo multifasico - sostiene il prof. **Alfredo Di Leo**, Direttore della Gastroenterologia Universitaria e del Centro Interdipartimentale di Ricerca di Gastroenterologia ed Epatologia dell'Età Evolutiva presso l'Università di Bari “Aldo Moro” - che dipende dall'interazione di fattori genetici ed acquisiti (esposizione a fattori esogeni o endogeni che innescano e mantengono la trasformazione neoplastica). Nel caso del colon-retto, il processo di cancerogenesi passa attraverso stadi clinici ben definiti, associati a caratteristiche mutazioni genetiche (coinvolgimento gene Apc) ma è il successivo accumulo di mutazioni sorte in seguito al contatto fra mucosa e fattori luminali (dieta, secrezioni digestive) ad indurre lo sviluppo della displasia e la progressione delle lesioni precancerose (polipi adenomatosi) in carcinoma. L'intervallo di tempo in cui in media si sviluppa un carcinoma a partire da un adenoma è di circa 10 anni, mentre il tempo necessario perché il carcinoma dia luogo alla formazione di metastasi è di 1.8 anni, perciò individuare la presenza di polipi è una

preziosa opportunità sia per lo screening che per la rimozione di tali formazioni. La lenta progressione degli adenomi in carcinomi rende i primi la condizione appropriata per l'avvio della chemioprevenzione, divenuta ormai parte integrante del controllo delle malattie neoplastiche”.

► Strategie di chemioprevenzione

La chemioprevenzione è una strategia basata sull'impiego di sostanze naturali o di farmaci capaci di interrompere il processo di cancerogenesi. Essa va distinta in prevenzione:

- primaria (rivolta alla popolazione generale), focalizzata all'adozione di interventi e comportamenti in grado di evitare o ridurre l'insorgenza e lo sviluppo di una malattia o di un evento sfavorevole con l'obiettivo di controllare i determinanti della patologia;
- secondaria (rivolta alla popolazione a rischio) che si riferisce alla diagnosi precoce di una patologia permettendo di intervenire precocemente, ma non evitando o riducendo la comparsa della stessa;
- terziaria (rivolta alla popolazione malata), è la sommatoria delle azioni finalizzate a ridurre l'impatto negativo di una patologia, le complicanze e le probabilità di recidive.

Gli studi di chemioprevenzione sono basati sull'ipotesi che l'interruzione dei processi biologici coinvolti nella cancerogenesi sia in grado di ridurre l'incidenza delle neoplasie.

Nel caso del CCR, la chemioprevenzione è un meccanismo indispensa-

bile sia per consentire una riduzione del numero dei pazienti affetti da tale neoplasia che per ridurre i costi legati alla patologia.

“La chemioprevenzione primaria del CCR si basa su numerosi fattori - spiega il prof. Di Leo - prima fra tutti la dieta: dati epidemiologici sottolineano il ruolo protettivo della dieta mediterranea nell'incidenza del CCR. Per quanto riguarda, invece, il ruolo dei farmaci, l'unico attualmente autorizzato dalla Food and Drugs Administration ai fini chemiopreventivi è il celecoxib: i FANS esercitano un ruolo protettivo nei confronti sia dell'adenoma che del CCR in popolazioni a rischio intermedio di CCR. Studi randomizzati ed osservazionali hanno dimostrato l'efficacia dell'aspirina ad alte dosi nella prevenzione primaria tanto del CCR quanto dell'adenoma in pazienti a rischio intermedio. Il ruolo dell'aspirina nella chemioprevenzione è, però, limitato da importanti effetti collaterali dose-correlati (sanguinamenti gastrointestinali)”.

► Ruolo degli estrogeni

Un ruolo degli estrogeni nello sviluppo del CCR è stato ipotizzato partendo dall'evidenza epidemiologica secondo cui l'incidenza del CCR è inferiore nelle donne in età fertile rispetto agli uomini e dall'osservazione di una ridotta incidenza di neoplasia in donne in post-menopausa che assumono la terapia ormonale sostitutiva (HRT). “Un trial clinico su 16.608 donne americane - afferma il prof. Di Leo - ha evidenziato una riduzione del 37% del rischio di CCR nelle pazienti in post-menopausa che assumevano HRT, a fronte dei ben noti effetti collaterali della terapia stessa (aumentata incidenza di CR della cervice uterina, di CR della mammella, incrementa-

to rischio cerebro-vascolare)”.

Lo studio condotto dal prof. Di Leo e dal suo team di giovani medici, tra cui la dott.ssa Katia Lofano, è volto proprio ad indagare il ruolo degli ormoni steroidei sessuali femminili nel CCR. Gli estrogeni esercitano la propria attività biologica tramite il legame con due recettori (ERs): ER α ed ER β . Tali due isoforme recettoriali sono differenti per gene di produzione, per struttura chimica, per localizzazione e per funzione. “Studi in vitro ed in vivo - continua il prof. Di Leo - hanno dimostrato che ER β modula l'attività di ER α contrastandone l'azione proliferativa ed anti-apoptotica. Tale opposto meccanismo è noto come azione ying-yang dei due recettori. Nelle cellule normali si assiste ad un bilanciamento tra proliferazione (promossa da ER α) ed inibizione della crescita cellulare (mediata da ER β). Nelle cellule tumorali prevale l'azione di ER α . A livello intestinale, invece, predomina ER β , la cui modulazione diventa un interessante target per la chemioprevenzione”.

► Ruolo dei fitoestrogeni

Il gruppo di ricerca della Gastroenterologia Universitaria di Bari ha concentrato l'attenzione sullo studio dei fitoestrogeni, sostanze naturali alimentari come la soia che hanno rivelato una straordinaria efficacia nella prevenzione del CCR. L'evidenza epidemiologica dimostra, infatti, una significativa riduzione dell'incidenza del CCR nelle popolazioni asiatiche, la cui alimentazione è ricca di soia.

I fitoestrogeni sono dei modulatori selettivi per il recettore ER β (SERMs) e sono privi di azione sui recettori estrogenici ER α . Questo dato è molto significativo: gli agonisti dei recettori ER α , infatti, risultano responsabili di importanti effetti collaterali (CR del-

la mammella, rischi cerebro e cardio-vascolari) e ciò ha condizionato l'uso degli estrogeni nel CCR in passato.

In particolare, il team del prof. Di Leo si è occupato dello studio di due sottoclassi di fitoestrogeni: la silimarina (già usata come antifibrotico nella steatosi epatica) ed i lignani. “In un modello murino - rivela il prof. Di Leo - geneticamente predisposto alla formazione di polipi intestinali (poiché portatore della mutazione del gene Apc) abbiamo recentemente dimostrato come l'apporto di una miscela costituita da silimarina e lignina (fibra dietetica insolubile e metabolita dei lignani) determini una significativa riduzione di numero, volume e grado di displasia dei polipi stessi. Con uno studio randomizzato in doppio cieco sull'uomo abbiamo, inoltre, valutato come la miscela di fitoestrogeni e fibre dietetiche possa influenzare i livelli di espressione del recettore estrogenico β nel colon di pazienti a rischio intermedio di sviluppo di CCR (già sottoposti a polipectomia endoscopica). Gli incoraggianti risultati della nostra ricerca confermano il possibile utilizzo di tale miscela per la chemioprevenzione secondaria del CCR”. In un prossimo futuro l'individuazione di sostanze naturali o di sintesi capaci di agire selettivamente sui recettori estrogenici, potrebbe aprire nuovi campi di ricerca nella gestione degli adenomi e nella prevenzione della loro progressione nel CCR.

www.qr-link.it/video/0912



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code