

# RAZIONALE IN ONCOLOGIA

## 1. Introduzione

### *Cancro e nutrizione*

Vi sono due aspetti che riguardano la nutrizione e il cancro:

- Il primo aspetto concerne la più comune diagnosi secondaria nei pazienti neoplastici, ovvero la malnutrizione proteico-calorica [1-4]. La presenza di malnutrizione associata al cancro è chiaramente un segno prognostico negativo, ovvero ha effetti negativi sull'evoluzione della malattia. Essa può essere legata alla sindrome anoressico-cachettica (CACS), le cui cause non sono ancora completamente note. Gli stress psicologici che sono associati alla patologia neoplastica possono contribuire all'anoressia. Anche in assenza di una vera depressione, la presenza del dolore, la diminuzione del senso di benessere, lo scoraggiamento e l'ansia circa il trattamento della patologia o la prognosi, tendono a causare degli stress emozionali che riducono il senso di gratificazione dei cibi. Oltre agli effetti del tumore stesso, le modalità utilizzate per il trattamento del cancro possono avere effetti negativi sullo stato nutrizionale.

La malnutrizione causata dal trattamento assume ancora più importanza se si pensa che molti pazienti oncologici erano già debilitati per la loro malattia. La chemioterapia può contribuire alla malnutrizione attraverso una varietà di meccanismi diretti e indiretti che includono l'anoressia, la nausea, il vomito, le mucositi, danni organici (tossicità) e l'avversione condizionata ad alcuni cibi. La CACS è la più documentata causa di morte nel cancro, il più significativo fattore predittivo negativo indipendente della risposta alla terapia, e ha un importante impatto negativo sulla qualità di vita. E' rilevante per i nostri scopi segnalare che la presenza e persistenza di uno stato di "STRESS OSSIDATIVO" è stata evidenziata da molti ricercatori, con ricadute di alterazioni del metabolismo intermedio e di quello dei vari nutrienti, soprattutto i lipidi, e alterazioni del metabolismo energetico o anche attivazione cronica aspecifica del sistema immunitario, con un'eccessiva produzione di citochine infiammatorie, che a loro volta possono aumentare la produzione di ROS [5].

- Il secondo aspetto riguarda la forte correlazione che è stata riscontrata in numerosi studi epidemiologici tra la frequente assunzione di alcuni cibi, tipo frutta e vegetali, ed una diminuzione del rischio di ammalarsi di cancro. Ciò sembra derivare da componenti dietetici che agiscono su vie di segnalazione cellulare a bersaglio multiplo, comprendenti sostanze ad attivazione tumorale che agiscono sulle proteina chinasi, tipo la proteina-AP-1 o il fattore nucleare kappa B (NF-kB). In questo senso la nutraceutica ed i cibi funzionali stanno assumendo un ruolo via via più importante per diverse patologie, basandosi anche sull'azione dei componenti nutrizionali contro lo stress radicalico [6-9]. La necessità di studi ben controllati è stata chiaramente sollevata, al fine di disporre di uno strumento scientificamente controllato e di una solida base di utilità per la salute umana [10].

## **2. Monitoraggio della composizione lipidica DI MEMBRANA CELLULARE mediante analisi lipidomica di membrana cellulare di globulo rosso maturo, nel cancro**

I lipidi compongono la membrana cellulare insieme alle proteine e al colesterolo, arrivando fino a circa il 70% della composizione totale, secondo il tipo di cellule. La membrana è indispensabile alla vita cellulare e le sue proprietà vengono regolate dalla composizione dei lipidi. In particolare i fosfolipidi, che mantengono la caratteristica disposizione a doppio strato delle membrane, sono formati da acidi grassi a loro volta distinti in:

- **ACIDI GRASSI SATURI e MONOINSATURI (MUFA)**, che l'organismo umano può preparare mediante biosintesi, ma anche assunti dalla dieta;

- **ACIDI GRASSI ESSENZIALI (EFA)**, i cui capostipiti devono essere introdotti con l'alimentazione, a loro volta distinti in OMEGA-3 (n-3) di cui il capostipite è l'acido alfa-linolenico, ed OMEGA-6 (n-6), con il capostipite l'acido linoleico. Da essi per successive trasformazioni enzimatiche, derivano tutti gli altri **ACIDI GRASSI POLINSATURI (PUFA)**, dall'importante ruolo per la membrana riguardo le sue proprietà di fluidità e permeabilità, necessarie per le sue funzioni.

Vale la pena di sottolineare che i doppi legami degli acidi grassi insaturi MUFA e PUFA presenti nell'uomo sono principalmente sotto forma di **isomeri CIS**, con una caratteristica struttura ripiegata che influenza l'aggregazione lipidica nella membrana cellulare. La scoperta, a cui l'**analisi lipidomica di membrana cellulare di globulo rosso maturo** è collegato, è quella del cambiamento della struttura lipidica in condizioni di **stress radicalico**, con la formazione dell'**isomero TRANS**, che avrà un effetto profondamente diverso sull'organizzazione della membrana.

*Perché l'analisi lipidomica di membrana cellulare di globulo rosso maturo nel cancro?*

**L'analisi lipidomica di membrana cellulare di globulo rosso maturo** permette di entrare nel vivo dei lipidi coinvolti nelle funzioni cellulari e che contribuiscono all'ottimale equilibrio tra struttura e funzionalità delle membrane. La membrana del globulo rosso, che è la cellula utilizzata in questo esame, ha la sua caratteristica distribuzione percentuale di acidi. I valori di normalità sono noti dall'ampia letteratura a disposizione, e la composizione della membrana eritrocitaria è molto significativa, poiché presenta sia lipidi di provenienza endogena che esogena. Essa riflette l'apporto dietetico a medio termine, ed è anche più stabile di quella dei lipidi plasmatici, che fluttuano secondo l'apporto a breve termine. Inoltre l'eritrocita maturo non può più biosintetizzare lipidi, perciò la sua stabilità di membrana dipende anche dagli scambi che effettua con le lipoproteine circolanti. Infine, essendo la vita media dell'eritrocita di 120 giorni, il monitoraggio di un cambiamento nella biosintesi o apporto dietetico sulla composizione delle membrane può essere ottenuto con prelievi a distanza di circa 4 mesi l'uno dall'altro.

Tramite gli eritrociti si può conoscere lo stato dell'apporto e della biosintesi di lipidi, in particolare:

- lipidi polinsaturi, omega-3 ed omega-6 che devono essere in un rapporto favorevole per bilanciare efficacemente le componenti pro- ed antiinfiammatorie nell'organismo. Sotto stress radicalico si ha una diminuzione del contenuto di polinsaturi delle membrane;

- acidi grassi saturi che, se presenti in eccesso, possono determinare l'irrigidimento della membrana, con riduzione di permeabilità e fluidità;

- la componente di acido arachidonico, che è molto ben rappresentata nelle membrane eritrocitarie (15% rispetto ai lipidi totali). Ciò si lega anche al fatto che l'acido arachidonico viene liberato enzimaticamente dalle membrane eritrocitarie, per svolgere la sua attività di mediatore intracellulare e per la sintesi di prostaglandine in diversi processi, compreso quello infiammatorio.

**E' importante sottolineare che nell' *analisi lipidomica di membrana cellulare di globulo rosso maturo* sono monitorati i lipidi "insoliti", ovvero gli isomeri TRANS degli acidi oleico, linoleico e arachidonico, che derivano dallo stress radicalico che agisce sui componenti della membrana cellulare.**

A questo proposito si deve aggiungere che vi è un crescente interesse per la correlazione fra acidi grassi TRANS e cancro, sollevata dalla preoccupazione che questi derivati non naturali siano presenti nelle diete dove si fa uso di grassi manipolati nell'industria alimentare. Il dibattito

sull'argomento è stato ampio, ma i risultati contraddittori derivano dal fatto che non vi è stata alcuna distinzione tra i contributi dello stress radicalico e della dieta.

Un'associazione efficacemente dimostrata è quella degli acidi grassi TRANS con lo sviluppo del cancro del colon laddove non avvenga l'assunzione contemporanea di farmaci antiinfiammatori di tipo non steroideo (Nutr Cancer. 2001;39(2):170-5).

Studi più approfonditi e mirati sono senz'altro necessari e l'**analisi lipidomica di membrana cellulare di globulo rosso maturo** può dare un notevole contributo alla chiarezza in questo settore collegandolo anche agli effetti epigenetici che gli acidi grassi sono noti esercitare.

Da dati che emergono finora utilizzando il monitoraggio lipidomico di colture cellulari di cellule cancerose, e' comunque evidente la connessione tra membrana e crescita tumorale, anche per il semplice fatto che nuove cellule necessitano di nuove membrane.

Dalla nostra stessa esperienza di ricerca in vitro e' emerso che:

- in colture cellulari di neuroblastoma umano l'aggiunta di acido palmitico (normale componente di grassi saturi dalla dieta, e normale prodotto di biosintesi lipidica) determina la morte di queste cellule, ed un complesso meccanismo di rimodellamento della membrana cellulare e' stato messo in luce per spiegare questo effetto "paradosso" (PLoS ONE 2013 8(2): e55537. doi:10.1371/journal.pone.0055537).

- Utilizzando chemoterapici del tipo "inibitori di COX e LOX" si ha una liberazione di acido arachidonico dalla membrana con conseguente effetto apoptotico per le cellule cancerose (cancro colon) (Carcinogenesis. 2008 Feb;29(2):371-80)

- Il trattamento con bleomicina di cellule cancerose di testicolo umano da' effetti drammatici sulla membrana cellulare, con formazione di acidi grassi trans e forte rimodellamento della membrana cellulare (**Org. Biomol. Chem.**, 2015, Advance Article, DOI: 10.1039/C4OB01924E ).

**L'analisi lipidomica di membrana cellulare di globulo rosso maturo** eseguito su pazienti oncologici consente quindi di valutare il loro stato sia dal punto di vista nutrizionale che dello stress radicalico (con tutte le implicazioni che abbiamo descritto). Questo primo aspetto è molto importante per il ruolo che gli isomeri TRANS dei lipidi naturali possono giocare, quindi per stabilire il livello ed il tipo di lipidi TRANS presenti nei pazienti rispetto ai controlli sani.

Un secondo aspetto deriva dall'evidenziazione di uno squilibrio lipidico e stress radicalico tramite **analisi lipidomica di membrana cellulare di globulo rosso maturo**, valutabile su pazienti prima e durante la terapia oncologica. E' importante sottolineare che tramite **analisi lipidomica di membrana cellulare di globulo rosso maturo** si può personalizzare una terapia nutraceutica da accoppiare al trattamento chemio- o radio-terapico.

Resp. Scientifico del corso  
Dr.ssa Carla Ferreri  
1° Ricercatore CNR Bologna

## **Bibliografia**

1. Wood RM, Lander VL, Mosby EL, Hiatt Wr. Nutrition and the head and neck cancerpatient. *Oral Surg Oral med Oral Pathol* **1989**, *6*, 391
2. Kokal Wa. The impact of antitumor therapy on nutrition. *Cancer* **1985**, *55*, 273
3. Loprinzi Cl, GoldbergRM, Burnham NL. Cancer-associated anorexia and cachexia. *Drugs* **1992**, *43*, 499
4. Laviano A, Meguid MM. - EDITORIAL -*Nutrition* **1996**, *12*, 358.
5. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Maru L, Massa E, Gramignano G, Lusso MR, Murgia V, Camboni P, Ferreli L. Reactive oxygen species, antioxidant mechanisms and serum cytokine levels in cancer patients: impact of an antioxidant treatment. *J Cell Mol Med.***2002**, *6*, 570.
6. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Mura L, Gramignano G, Lusso MR, Murgia V, Camboni P, Ferreli L, Mocchi M, Massa E. The impact of different antioxidant agents alone or in combination on reactive oxygen species, antioxidant enzymes and cytokines in a series of advanced cancer patients at different sites: correlation with disease progression. *Free Radic Res.* **2003**, *37*, 213. Drisko JA, Chapman J, Hunter VJ. The use of antioxidant therapies during chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* **2003**, *88*, 434-9.
7. Donaldson MS, Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anticancer diet. *Nutr.J.* **2004**, *3*, 19.
8. Casto BC, Kresty LA, Kraly CL, Pearl DK, Knobloch TJ, Schut HA et al. Chemoprevention of oral cancer by black raspberry. *Anticancer Res.* **2002**, *22*, 4005
9. A. Molassiotis et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Annals of Oncology* **2005**, *16*, 655
10. Mandel S, Packer L, Youdim MBH, Weinreb O. Proceedings from the "Third International Conference on Mechanism of Action of Nutraceuticals". *J. Nutr. Biochem.* **2005**, *16*, 51
10. Slattery ML et al. *Nutr Cancer.* **2001**;39(2):170-5)

**Tutti i diritti sono riservati.**

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta per qualsiasi motivo e in qualsiasi forma, elettronica o meccanica, comprese le fotocopie, senza il permesso di Lipinutragen Srl



**Lipinutragen S.r.l.**

Laboratorio di Lipidomica Aut. San. PG 263274 del 08/11/2012  
Area della Ricerca CNR - Via P. Gobetti 101- 40129 Bologna