

Titolo: "Inibizione della cancerogenesi pancreatica da parte dei retinoidi nei ratti trattati con azaserina - Inhibition of Pancreatic Carcinogenesis by Retinoids in Azaserine-treated Rats"

Codice: RET010

Autore: Longnecker et al.

Data: 1982

Rivista: Cancer Research 42:19-24.

Argomento: retinoidi

Accesso libero: si

DOI: PMID: 7053848

URL: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/42/1/19/485875/Inhibition-of-Pancreatic-Carcinogenesis-by>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2023/05/12/ret010-longnecker-et-al-1982/>

Parole chiave: retinoidi, carcinoma pancreatico, chemioprevenzione, carcinogenesi

Tumore: tumore al pancreas

Traduzione: traduzione totale e fedele delle sezioni "Riassunto", "Introduzione", "Discussione".

Traduzione semplificata della sezioni "Materiali e Metodo" e "Risultati".

**Punti di interesse:** in questo studio ratti di laboratorio sono stati trattati con azaserina, molecola nota per causare il cancro al pancreas e altri tumori, per 15 settimane. Terminato questo trattamento gli animali sono stati alimentati con una dieta contenente diversi tipi di retinoidi sintetici con diversi dosaggi. I risultati hanno dimostrato che in ratti trattati con il cancerogeno, l'incidenza del tumore al pancreas era del 47%. In ratti trattati anche con retinoidi le percentuali di incidenza del tumore al pancreas andavano dal 6% al 17% a seconda del retinoide studiato. I risultati erano simili tra maschi e femmine. I risultati di questo studio, insieme ad altri, forniscono una base per aggiungere il pancreas all'elenco dei tessuti epiteliali in cui è stata dimostrata la chemioprevenzione della carcinogenesi da parte dei retinoidi.

## Traduzione articolo

### Riassunto

**È stata valutata la chemioprevenzione da parte dei retinoidi della progressione dei carcinomi indotta nei ratti dall'azaserina. Ai ratti Wistar/Lewis sono state somministrate 15 iniezioni settimanali di azaserina, 10 mg/kg; dopo il completamento del trattamento cancerogeno, sono stati alimentati con una dieta integrata con quattro diversi retinoidi al livello di 0,5-2 mmol/kg per 1 anno. L'incidenza delle neoplasie è stata determinata mediante autopsia e studio istologico. L'incidenza del carcinoma pancreatico in un gruppo di controllo positivo maschile (trattato con azaserina, ma non trattato con retinoidi) è stata del 42%. L'incidenza del carcinoma pancreatico nei ratti maschi trattati con retinoidi è stata: N-2-idrossietilretinammide, 6%; N-4-propionilossifenilretinammide, 17%; e retinilidene**

**dimedone, 12%. L'incidenza nei ratti alimentati con questi tre retinoidi era significativamente ( $p < 0,05$ ) al di sotto dell'incidenza del gruppo di controllo. Pertanto, questi tre retinoidi sembravano essere efficaci nell'inibire la progressione dei carcinomi pancreatici nel modello indotto dall'azaserina. Una tendenza simile è stata dimostrata nelle femmine, ma la significatività statistica è stata dimostrata solo nei ratti alimentati con N-2-idrossietilretinammide. Un quarto retinoide, N-4-carbossifenilretinammide, era più tossico e meno efficace nella chemioprevenzione. Poiché i retinoidi sono stati somministrati dopo l'esposizione al cancerogeno, l'effetto è stato esercitato durante la fase post-iniziazione della carcinogenesi. Il rapporto tra carcinomi pancreatici invasivi e carcinomi localizzati (carcinoma in situ) era nettamente più alto tra i ratti non trattati con retinoidi rispetto a quelli trattati con retinoidi. Ciò è coerente con la progressione ritardata nei gruppi trattati con retinoidi.**

## INTRODUZIONE

La valutazione sperimentale degli effetti degli stati nutrizionali con carenza di vitamina A e con integrazione di vitamina A sulla differenziazione degli epitelii e sull'induzione di carcinomi ha dimostrato che i retinoidi possono modulare il processo di carcinogenesi negli animali da esperimento. È stato dimostrato che gli animali carenti di vitamina A sono a maggior rischio di sviluppare carcinomi se esposti a livelli moderati o bassi di cancerogeni chimici (7). Al contrario, gli animali a cui sono stati somministrati supplementi di retinoidi hanno dimostrato di avere un rischio ridotto di sviluppare alcuni tumori epiteliali se esposti a regimi iniziali moderati di agenti cancerogeni (1, 9). I tessuti in cui è stata dimostrata sperimentalmente l'inibizione della carcinogenesi includono mammella, vescica, pelle e polmone. Pertanto, la somministrazione di retinoidi sembra offrire un approccio all'inibizione della carcinogenesi durante il periodo di latenza, cioè durante la fase post-iniziazione.

Sono state sintetizzate forme chimicamente modificate di vitamina A per modificarne la distribuzione e la tossicità (9). Alla luce della crescente incidenza e delle scarse prospettive per la diagnosi precoce e il successo del trattamento del cancro del pancreas nell'uomo (2), sembra importante valutare il potenziale dei retinoidi nell'inibire lo sviluppo o la progressione delle neoplasie pancreatiche. Negli ultimi anni, abbiamo sviluppato e caratterizzato un modello di ratto per l'induzione dell'adenocarcinoma pancreatico da parte dell'azaserina (3, 6). Questo modello fornisce un sistema sperimentale in cui è possibile valutare il potenziale chemiopreventivo dei retinoidi per l'adenocarcinoma pancreatico. L'obiettivo principale di questo studio era verificare l'ipotesi che specifici retinoidi sintetici meno tossici della vitamina A possano prevenire lo sviluppo di tumori epiteliali del pancreas. Per raggiungere questo obiettivo, abbiamo trattato i ratti con azaserina e quindi abbiamo confrontato l'incidenza e le dimensioni dei carcinomi e delle lesioni delle cellule acinose preneoplastiche nel pancreas in gruppi di ratti alimentati con dieta integrata con retinoidi o di controllo durante la fase post-iniziazione della carcinogenesi.

## MATERIALI E METODI

Il progetto generale di questo studio era quello di nutrire i ratti con una dieta integrata con uno dei 4 retinoidi per 1 anno dopo il completamento del trattamento cancerogeno.

**Cura degli animali e trattamento cancerogeno.** Ratti Wistar/Lewis maschi e femmine sono stati trattati per 15 settimane con iniezioni di 10 mg di azaserina per kg di peso corporeo (Calbiochem-Behring Corp., LaJolla, Calif.) in soluzione di NaCl allo 0,9%. Tutti gli animali sono stati pesati settimanalmente durante il periodo di iniezione e durante la rapida crescita, e poi due volte al mese per il resto dello studio. Gli animali sono stati controllati quotidianamente per la salute.

**Trattamento retinoidi.** Gli animali sono stati divisi in 9 gruppi dietetici, con 25 maschi trattati con azaserina e 5 non trattati e 25 femmine trattate con azaserina e 5 non trattate in ciascun gruppo. I ratti non trattati sono serviti come controlli per l'effetto dell'alimentazione con retinoidi.

**Autopsia.** Gli animali sono stati sacrificati 66 settimane dopo il trattamento iniziale con azaserina. Tutti gli animali noti per essere moribondi o per aver perso più del 15% del loro peso corporeo massimo sono stati uccisi prima di raggiungere le 66 settimane. Quelli che sono sopravvissuti per 45 settimane o più sono stati inclusi nei calcoli dell'incidenza delle neoplasie. All'autopsia, sono stati registrati il numero e il diametro dei tumori grossolanamente identificabili nel pancreas e il peso. Tumori grossolanamente identificati in altri tessuti e lesioni di natura incerta sono stati campionati per l'esame istologico.

Da ciascun animale sono state prelevate sezioni rappresentative di rene e fegato. Sezioni dell'albero tracheobronchiale con polmone, vescica, prostata o utero, testicolo o ovaio e seno sono state prelevate da 5 animali in ciascun gruppo dietetico.

**Valutazione statistica.** I pesi del pancreas sono stati confrontati utilizzando un test della somma dei ranghi e l'incidenza del tumore è stata confrontata con il test  $\chi^2$ .

## RISULTATI

I pesi del pancreas dei ratti trattati con azaserina erano maggiori dei pesi del pancreas dei ratti che non avevano ricevuto azaserina. I pesi del pancreas erano significativamente inferiori in 11 dei 14 gruppi trattati con retinoidi rispetto ai controlli.

Ottantanove ratti a cui non è stata somministrata azaserina sono sopravvissuti per 66 settimane. Non c'erano neoplasie nel pancreas di questi ratti, ma erano presenti da 1 a 4 noduli cellulari acinosi atipici (AACN) in 16 su 45 femmine e in 29 su 44 maschi. L'incidenza di AACN era inferiore tra i ratti alimentati con retinoidi rispetto a quelli alimentati senza retinoidi, ma la riduzione non era significativa.

Le lesioni istologiche indotte da azaserina sono state classificate in 3 categorie: adenomi, adenocarcinomi localizzati (CIS) e adenocarcinomi invasivi. I noduli cellulari acinosi atipici (AACN) sono anomalie focali della differenziazione delle cellule acinose che rappresentano la prima manifestazione di anomalie della crescita indotte da agenti cancerogeni nel pancreas. Erano presenti nel pancreas di tutti i ratti trattati con azaserina; pertanto la loro incidenza non è riportata nelle tabelle.

Gli adenomi sono definiti come lesioni a cellule acinose incapsulate e ben differenziate che sembrano crescere in modo espansivo. I carcinomi localizzati sono lesioni con un grado di atipia delle cellule acinose simile a quello delle lesioni che sono adenocarcinomi invasivi. Gli adenocarcinomi sono quelle lesioni in cui vi è evidenza di invasione locale o metastasi ai linfonodi, al fegato o ai polmoni. In molti casi, i singoli pancreas contengono diverse lesioni.

L'incidenza del carcinoma pancreatico era significativamente ridotta nei ratti maschi alimentati con 3 dei 4 retinoidi testati. L'incidenza di carcinomi era sempre inferiore tra i ratti alimentati con il livello più alto di questi retinoidi rispetto ai ratti alimentati con il livello più basso.

E' stata evidenziata anche una riduzione delle metastasi epatiche nei gruppi con integrazione di retinoidi e questo può essere considerato un indice dell'effetto dei retinoidi sulla progressione delle lesioni pancreatiche, sebbene i numeri siano troppo piccoli per dimostrarne la significatività.

L'incidenza di carcinomi pancreatici nei ratti femmina era inferiore tra tutti i gruppi alimentati con retinoidi rispetto ai loro controlli. Quando si considerano le incidenze combinate di adenomi, CIS e carcinomi, si mostra una significativa riduzione dell'incidenza di neoplasie in 3 dei 6 gruppi trattati con retinoidi.

Le neoplasie in organi diversi dal pancreas includevano: carcinoma epatocellulare del fegato; adenocarcinoma del rene; linfoma maligno con coinvolgimento di fegato e reni; carcinoma della ghiandola di Zymbal; carcinoma squamoso della pelle; adenocarcinoma del colon; adenocarcinoma del surrenale; tumore a cellule interstiziali del testicolo; s.c. fibrosarcoma; tumore mesenchimale del rene; e adenocarcinoma del seno. I più frequenti erano i carcinomi del fegato e del rene.

## DISCUSSIONE

Il modello di ratto per la carcinogenesi pancreatico indotta dall'azaserina ha fornito un sistema adatto in cui valutare l'effetto di diversi retinoidi sulla carcinogenesi pancreatico.

La maggiore sensibilità dei ratti maschi alla cancerogenicità dell'azaserina rispetto a quella delle femmine è evidente nei dati sull'incidenza del tumore. La progressione delle lesioni indotte dall'azaserina da piccoli focolai di cellule acinose atipiche a noduli, carcinomi localizzati e carcinomi invasivi è stata ben caratterizzata (3, 6). I retinoidi sembrano aver ritardato questo processo complessivo. Nei maschi, le lesioni progredivano più rapidamente che nelle femmine, e la principale differenza tra maschi trattati con retinoidi e non trattati con retinoidi si manifestava in una riduzione delle lesioni più avanzate, cioè i carcinomi. Nelle femmine, le lesioni progredivano più lentamente e vi era evidenza di una ridotta incidenza di stadi precoci di progressione neoplastica.

Il progetto dell'attuale esperimento fornisce un test migliore della capacità dei retinoidi di sopprimere la progressione di cloni trasformati stabiliti piuttosto che di sopprimere la trasformazione maligna. Il trattamento cancerogeno è continuato per 15 settimane prima che fosse iniziato il trattamento con retinoidi. La precedente caratterizzazione del modello di carcinogenesi pancreatico indotta da azaserina nei ratti ha dimostrato che gli AACN (alcuni dei quali sono presunti cloni trasformati) possono svilupparsi entro 2 mesi dal trattamento cancerogeno (5) e che i ratti

giovani sono più reattivi rispetto ai ratti più anziani all'induzione di AACN mediante regimi di 5 settimane di trattamento con azaserina (4). Pertanto, possiamo concludere che la maggior parte degli AACN è stata stabilita prima dell'inizio dell'alimentazione con retinoidi negli esperimenti qui riportati. Non sorprende che l'AACN fosse prominente in tutti i ratti trattati con azaserina con integrazione di retinoidi e che fosse solo l'incidenza di lesioni neoplastiche più avanzate ad essere soppressa in questi gruppi.

Il principale problema riscontrato nella valutazione del potenziale chemiopreventivo dei 4 retinoidi utilizzati in questo studio è stata la tossicità dei composti. L'inibizione della crescita che era evidente con gli alti livelli di dose dei retinoidi più tossici può riflettere un ridotto apporto calorico che di per sé si è dimostrato inibitore della carcinogenesi (10). Nel modello azaserina, abbiamo dimostrato che la restrizione calorica riduce l'incidenza delle neoplasie ma ha un impatto maggiore sulla fase di inizio che sulla fase post-inizio della carcinogenesi (8). Mentre un ridotto apporto calorico può contribuire alla ridotta incidenza di neoplasie pancreatiche nei ratti alimentati con alti livelli di retinoidi, non crediamo che questo sia di grande preoccupazione nei gruppi a basso dosaggio o che debba essere interpretato come l'unica base per l'inibizione della cancerogenesi.

Abbiamo precedentemente riportato uno studio preliminare in cui l'acetato di retinile ha ridotto il numero e la dimensione delle lesioni indotte dall'azaserina nel pancreas (6). Tale studio, insieme ai risultati qui riportati, fornisce una base per aggiungere il pancreas all'elenco dei tessuti epiteliali in cui è stata dimostrata la chemioprevenzione della carcinogenesi da parte dei retinoidi.

In sintesi, 3 retinoidi sembrano aver inibito la progressione delle neoplasie pancreatiche indotte da azaserina nei ratti Wistar/Lewis. Nei ratti alimentati con retinoidi, l'incidenza di carcinomi era diminuita nei maschi; l'incidenza di adenomi, CIS e carcinomi (combinati) era ridotta nelle femmine; e il peso pancreatico medio era ridotto nei gruppi trattati con retinoidi di entrambi i sessi. I retinoidi efficaci erano retinildene dimedone, l'idrossietilretinamide, propionil-ossi-fenil retinammide. Il carbossifenilretinammide era più tossico e meno efficace nella chemioprevenzione.