



Università di Palermo
FISIOLOGIA E NUTRIZIONE UMANA
Sezione del Dipartimento DIMPEFINU

Marco Giammanco, Maurizio La Guardia,
Santo Giammanco, Monica Giungi

Alimentazione e tumori



Copyright © MMVIII
ARACNE editrice S.r.l.

www.aracneeditrice.it
info@aracneeditrice.it

via Raffaele Garofalo, 133 A/B
00173 Roma
(06) 93781065

ISBN 978-88-548-2251-1

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: dicembre 2008

Indice

1. Introduzione	7
2. Il cancro	9
3. Dieta e cancro	21
4. Dieta e chemioprevenzione del cancro	29
5. Obesità e cancro	61
<i>Bibliografia</i>	69

1. Introduzione

Il ruolo della dieta, nel mantenimento di un buono stato di salute e nella prevenzione delle malattie è noto dall'inizio della storia dell'uomo (La Sacra Bibbia, Daniele, Libro 1°), ed è stato ampiamente riconosciuto dalle antiche scuole mediche. Tuttavia la comprensione del ruolo che la dieta riveste nello sviluppo del cancro appartiene all'era moderna, e la conferma dell'esistenza di una relazione causa–effetto, alla storia contemporanea (Berrino, et al., 2003).

Gli alimenti e la nutrizione sono considerati fra i principali fattori ambientali in grado di influenzare l'induzione di malattie croniche non trasmissibili, in particolare sul cancro, sulle malattie cardiovascolari e sugli ictus (WHO and FAO, 2003).

Molti aspetti della nutrizione sono stati considerati potenzialmente pericolosi per la salute umana, incluse le alterazioni bio–tecnologiche come le radiazioni e le modificazioni genetiche; al momento, tuttavia, esistono scarse prove a supporto di queste ipotesi. Esempi di sostanze cancerogene, nel cibo sono riportati nel riquadro sottostante; il reale insorgere della malattia, però, non è causato dai singoli cancerogeni, ma dall'alimentazione occidentale energetica ed abbondante, povera di frutta e di verdura.

Esempi di sostanze cancerogene nel cibo

- Idrocarburi aromatici policiclici nel cibo affumicato o alla brace
- Aflatossine
- N-Nitroso Composti da nitriti in carne e verdure
- Acetaldeide nelle bevande alcoliche
- Acrilamide nei cibi fritti o cotti al forno ricchi di carboidrati

Da tempo è noto che il cancro non è una malattia singola, piuttosto rappresenta un complesso gruppo di patologie derivanti in parte da alterazioni a carico di specifiche classi di geni deputati al controllo della crescita e del comportamento cellulare, ed in parte da interazioni tra tali modificazioni genetiche e lo *stress* cellulare derivato da determinati fattori, ambientali e di stile di vita, tra cui la dieta (Greenwald, 1997).

Il primo studio epidemiologico sulla relazione tra dieta e cancro fu realizzato nella prima metà del secolo scorso, dall'epidemiologo inglese *Percy Stocks*; il lavoro suggerì l'esistenza di un ruolo protettivo da parte dei vegetali (Cohen, 1987). Nello stesso periodo, rigorosi esperimenti condotti *in vivo* dimostrarono che una restrizione calorica riduceva l'incidenza del cancro e prolungava l'esistenza di animali da esperimento. Una dieta ricca di grassi favoriva la formazione di un'alta percentuale di tumori mammari rispetto ad una dieta a basso tenore di grassi (Tannenbaum, 1996). La raccomandazione di evitare il sovrappeso e di mangiare pochi grassi ai fini della prevenzione del cancro, in particolare quello mammario, risale a più di 50 anni fa, ma rimane tuttora un campo di ricerca attivo ed interessante. I potenziali meccanismi di protezione, che derivano da un ridotto introito calorico sono stati chiariti solo recentemente ed includono: la riduzione di ormoni della crescita, come l'insulina, il fattore di crescita insulino simile e gli ormoni sessuali, la riduzione del danno ossidativo nei confronti del DNA (Vainio et al., 2002).

Nel complesso si ritiene che un'alimentazione di tipo vegetariano (escluso lo zucchero e gli alcolici) sia associata alla prevenzione del cancro, mentre alimenti d'origine animale risultano frequentemente associati ad un aumentato rischio di sviluppare il cancro.

La prima indicazione di tipo dietetico riportata dal *World Cancer Research Foundation* (WCRF) è: “Scegliete una dieta principalmente basata su grandi varietà di vegetali e frutta, più i legumi e cibi amidacei poco raffinati”. Tale enunciato sembra aprire nuove prospettive nell'ambito della ricerca su cancro e nutrizione, dagli studi di chemioprevenzione basati su un singolo o pochi micronutrienti, ad una strategia sperimentale che richieda una completa modificazione delle abitudini alimentari (Berrino et al., 2003).

All'inizio degli anni Ottanta era stato stimato, da parte di diversi studiosi e dalla United States Academy of Sciences, che l'alimentazione poteva essere responsabile di circa il 30% delle morti per tumore, nei Paesi occidentali. Le stime attuali non sono sostanzialmente cambiate (l'intervallo accettabile di questa stima varia tra il 20 ed il 50%), ed il cibo ed i fattori nutrizionali sono, tuttora, molto rilevanti nell'eziologia della malattia, facendo della dieta la seconda causa di cancro prevenibile dopo il fumo (Doll e Peto, 1996).

L'influenza della dieta varia secondo il tipo e la sede del tumore. Per esempio, i tumori del sistema ematopoietico (come la leucemia) probabilmente non sono riconducibili all'alimentazione, mentre si ipotizza che i tumori più comuni (del seno e del colon-retto) siano provocati anche dal cibo e dalle sostanze nutritive (AICR/WCRF, 1997). Inoltre, l'alimentazione ed i modelli di stile di vita differenti indicano un'accentuata variazione nell'incidenza e nella mortalità per cancro nelle diverse parti del mondo, con incidenze in ascesa nei Paesi in via di sviluppo.

L'eziologia del cancro ed il ruolo del regime dietetico sono stati riesaminati dal Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (AICR/WCRF, 1997) e dal dipartimento della Sanità nel Regno Unito; un'indicazione più recente è stata riassunta dall'OMS e dalla FAO (WHO and FAO, 2003).

Gli studi che collegano l'alimentazione al cancro hanno riguardato: comparazioni internazionali e dati sulle popolazioni migranti, studi caso-controllo, studi osservazionali e *trials* controllati e randomizzati. Vi è consenso sul fatto che questi ultimi possono non essere appropriati per trarre delle conclusioni in merito a fattori complessi come l'alimentazione. Il peso delle prove per l'associazione tra specifici componenti alimentari e tumori è differente; ciononostante gli esiti hanno fatto sorgere numerose domande in merito all'effetto dell'alimentazione nei differenti stadi della malattia, agli effetti dei differenti componenti della dieta ed alla fase della vita in cui i cambiamenti nella dieta potrebbero avere una maggior influenza nel prevenire o nel ritardare il cancro (Simpoulos, 2001).

2. Il Cancro

Il termine cancro è usato come sinonimo di neoplasia maligna e descrive una patologia caratterizzata da una crescita ed un'espansione cellulare, anomala ed incontrollata.

La prima descrizione storica di una tale condizione fu in relazione ad un carcinoma mammario e risale ad Ippocrate (460–377 a.C.); tuttavia, masse cancerose maligne (tumori maligni), sono state ritrovate in alcune mummie egiziane risalenti a 5000 anni fa (Artner, 2001). Queste scoperte furono descritte in alcune antiche scritture mediche come quelle di *Edwin Smith* ed il papiro di *Ebers*, entrambe risalenti a circa 3500 anni fa (Enciclopedia Britannica). Utilizzando il termine greco “*karkinos*”, che significa cancro, Ippocrate descriveva l'aspetto morfologico visivo delle masse cellulari, la traslazione latina di “*karkinos*” è “cancro”, termine usato per la prima volta da Galeno (199 a.C.). (Artner, 2001).

Secondo le stime dell'*American Cancer Society*, più di 1500 persone al giorno, muoiono di cancro (Spinweber et al. 2001), mentre ogni anno 9 milioni di nuovi casi vengono diagnosticati nel mondo. Il cancro uccide 5 milioni di persone ogni anno e rappresenta la seconda causa di morte, dopo le malattie cardiovascolari, nei paesi industrializzati (Jerry, 1998)

2.1. La cancerogenesi

La divisione cellulare, o proliferazione, rappresenta un processo fisiologico finemente regolato da processi in grado di garantire un bilancio (omeostasi) tra proliferazione e morte cellulare programmata e di preservare in tal modo l'integrità sia degli organi sia dei tessuti.

Il DNA contiene l'informazione necessaria allo svolgimento di specifici programmi cellulari: di crescita, morfologici, di specificazione e di morte; in tal senso può essere considerato il *software* degli organismi viventi. Le mutazioni a carico del DNA, che danno quale esito finale il cancro, distruggono l'ordine di tali processi, attraverso la distruzione dei meccanismi di controllo.

Il termine cancerogenesi descrive il processo attraverso il quale una cellula o un clone di cellule divengono una neoplasia maligna (Artner, 2001). È universalmente accettata l'ipotesi secondo la quale la cancerogenesi non è un processo ad un solo stadio, ma un complesso fenomeno multifasico in cui si riconoscono almeno tre tappe di sviluppo: iniziazione, promozione e progressione (fig. 1).

La trasformazione inizia con un danno al DNA, indotto da agenti cancerogeni, tale evento rappresenta **l'iniziazione**, la prima fase del processo di trasformazione maligna (Artner, 2001).

L'iniziazione può quindi definirsi la fase in cui, in una cellula bersaglio, viene introdotta un'alterazione genetica irreversibile; tale mutazione produce una cellula alterata ma non-neoplastica, definita “iniziata” e capace di partecipare al processo neoplastico.

Caratteristiche essenziali di questa tappa della cancerogenesi sono le seguenti:

1. l'evento è irreversibile,
2. è causata solo da agenti cancerogeni chimici,
3. avviene dopo una un'esposizione rapida e breve,
4. non è sufficiente per lo sviluppo del tumore.

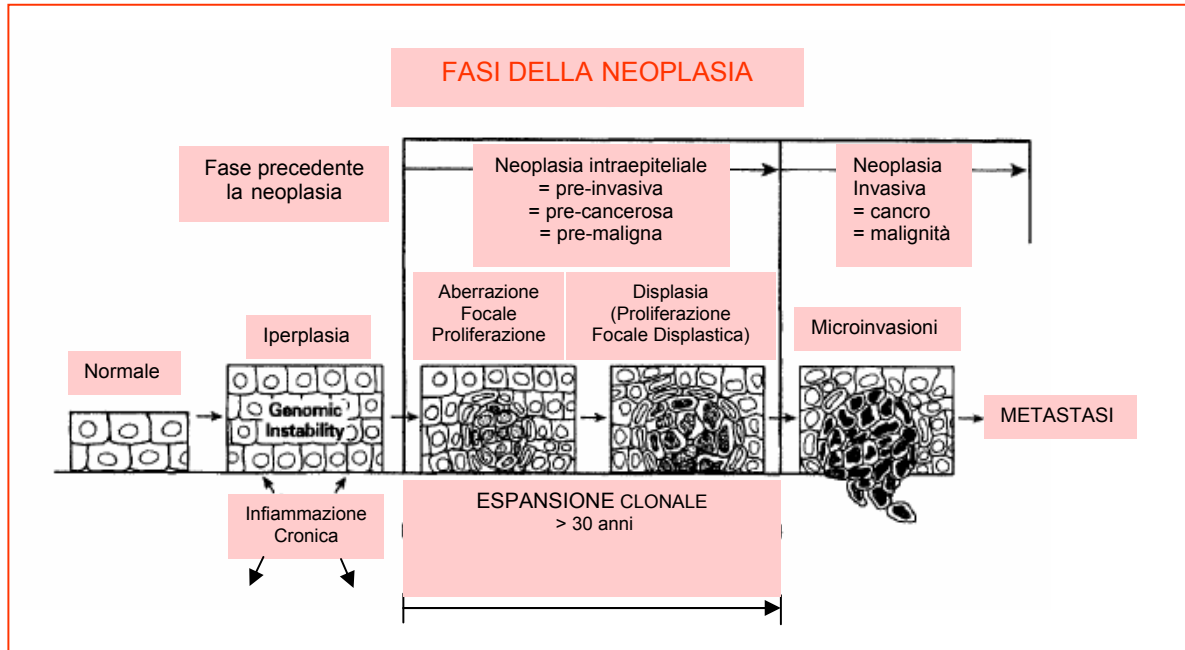


Fig. 1. Il diagramma riporta nel complesso il processo della progressione neoplastica da una fase intraepiteliale, ad una fase invasiva. L'inizio della neoplasia intraepiteliale è sostenuto da un'espansione monoclonale, la quale progredisce attraverso un'evoluzione clonale verso la fase invasiva. (Go et al., 2001)

La cellula iniziata presenta alcune caratteristiche tra cui:

- un incremento della durata di vita,
- una resistenza selettiva verso alcune tossine, verso stimoli apoptotici e di inibitori della proliferazione,
- un'alterazione dei normali programmi o controlli di progressione e differenziazione cellulare (Lipsky, <http://aquaticpath.umd.edu/toxnurse/carcinogenesis>)

Tutti i diversi tipi di cancerogeni chimici possono dar luogo, direttamente o dopo attivazione metabolica, a forme reattive elettrofile (Miller e Miller, 1981). Questi composti, carenti di elettroni, possono attaccare numerosi siti, ricchi in elettroni (nucleofili), di molecole come proteine ed acidi nucleici, per formare addotti. Le reazioni che hanno luogo principalmente sugli atomi di azoto, ossigeno e zolfo delle macromolecole, sono non enzimatiche e quindi aspecifiche. Anche i nucleofili di piccolo peso molecolare come acqua e glutazione sono prontamente attaccati dagli elettrofilo, ed in alcuni casi queste reazioni sono catalizzate dalla glutatione-S-transferasi (Tannock and Hill, 1993).

La natura irreversibile dell'iniziazione e la persistenza delle cellule iniziate sono coerenti con l'ipotesi di un'alterazione del DNA; numerose e convincenti prove suggeriscono che il DNA sia il bersaglio molecolare del processo di iniziazione (Tannock and Hill, 1993). Dunque il cancro rappresenta una patologia genetica, in particolare a carico di quei geni che regolano la crescita cellulare.

I proto-oncogeni sono geni che promuovono la crescita cellulare e la mitosi; i geni soppressori sono geni che impediscono la crescita cellulare o che arrestano temporaneamente la divisione cellulare per consentire la riparazione del DNA.

I gruppi di proto-oncogeni cellulari sono:

- fattori di crescita (segnali di stimolazione cellula-cellula),
- recettori dei fattori di crescita,
- proteine per la trasduzione del segnale (secondo messaggero),
- fattori di regolazione nucleare (fattori di trascrizione del materiale genetico) (Trosko, 1998),
- cicline (fattori di regolazione del ciclo cellulare) (Chakrabarti, 2001).

Mutazioni a carico dei proto-oncogeni possono modificare la loro espressione nonché la loro funzione, incrementando l'ammontare o l'attività delle proteine prodotte. Quando tutto ciò accade, divengono oncogeni e di conseguenza le cellule tenderanno ad una proliferazione eccessiva ed incontrollata.

I geni soppressori codificano per segnali anti-proliferativi e proteine in grado di sopprimere la mitosi e la crescita cellulare. Generalmente tali geni sono fattori di trascrizione attivati da stress cellulare o danno al DNA.

La funzione di questi geni è quella di arrestare la progressione del ciclo cellulare per consentire la riparazione del DNA ed evitare la trasmissione del danno alle cellule figlie.

Un importante gene soppressore è il p53, un fattore di trascrizione normalmente attivato da fattori di stress cellulare tra cui l'ipossia e le radiazioni ultraviolette.

Le mutazioni genetiche possono indurre un danno a carico dei geni soppressori o dei *pathway* di segnale in grado di attivarli, "spegnendoli"; come conseguenza, la riparazione del DNA risulterà ostacolata o inibita, il danno verrà trasmesso al clone di cellule figlie ed inevitabilmente tale condizione produrrà il tumore (Tannock and Hill, 1993).

Molti tumori che insorgono in animali dopo somministrazione di sostanze chimiche contengono oncogeni attivati da mutazioni puntiformi, delezioni o riarrangiamenti del materiale genetico; inoltre generalmente predomina l'attivazione di un particolare oncogene. Sino ad oggi, gli oncogeni principali isolati da tumori indotti da cancerogeni chimici sono forme attivate della famiglia dei geni ras ed il gene neu (Tannock and Hill, 1993).

In generale, affinché la trasformazione cellulare abbia come esito finale l'insorgenza del cancro, sono necessarie mutazioni multiple che riguardino entrambe le tipologie di geni: proto-oncogeni e geni soppressori. Non dobbiamo infatti dimenticare che alcune forme di danno a carico del DNA possono essere riparate da uno o numerosi processi (riparazione per escissione pre-replicativa, riparazione ricombinazionale e riparazione post-replicativa) che giocano un ruolo importante nella protezione delle cellule dagli effetti dei cancerogeni chimici (Tannock and Hill, 1993, Artner, 2001).

L'apoptosi (morte cellulare programmata) rappresenta un ulteriore fattore di controllo, regolato da geni che rappresentano pertanto degli inibitori naturali della proliferazione cellulare incontrollata (Artner, 2001).

I cancerogeni chimici interagiscono con il DNA dei tessuti bersaglio per produrre addotti covalenti; tuttavia si producono alterazioni ereditabili solo se il *template* di DNA danneggiato viene replicato prima della riparazione. L'iniziazione inoltre richiede che le cellule danneggiate dal cancerogeno subiscano un ciclo di proliferazione, in modo che le lesioni del DNA, potenzialmente riparabili, diventino permanenti (Tannock and Hill, 1993). In un tessuto non proliferante, lo stimolo mitogenico può essere fornito dalla necrosi cellulare indotta dal cancerogeno stesso, oppure da altri fattori, tra cui: prodotti chimici tossici, agenti biologici come virus o parassiti, deficienze dietetiche, ormoni o procedure sperimentali (Tannock and Hill, 1993).

La **promozione**, seconda tappa della cancerogenesi, può essere definita come il processo tramite cui le cellule iniziate si trasformano in cellule tumorali sotto lo stimolo di un agente che da solo può non essere in grado di indurre la trasformazione neoplastica (Tannock and Hill, 1993).

All'opposto dell'iniziazione, la promozione induce una serie di alterazioni tissutali e cellulari, generalmente reversibili, durante il lungo periodo di latenza che precede la comparsa della prima cellula neoplastica autonoma (Tannock and Hill 1993).

Un aspetto essenziale della promozione è la creazione di un micro-ambiente mitogenico, nonché la necessità di una stimolazione continua e ripetuta (da parte del promotore) che incrementi la possibilità, da parte della cellula iniziata, di acquisire alterazioni genetiche multiple (Lipsky, <http://aquaticpath.umd.edu/toxnurse/carcinogenesis>); l'evento tipico di questo *step* è l'incremento della crescita cellulare clonale (Artner, 2001).

Caratteristiche di questa tappa della cancerogenesi sono le seguenti:

1. si tratta di un evento reversibile,
2. avviene solo dopo esposizione ad un agente iniziante,
3. richiede esposizioni multiple ad un agente promotore,
4. l'agente promotore non è cancerogeno se somministrato da solo.

Gli agenti promuoventi sono simili ai cancerogeni inizianti, in certi casi identici, poiché incrementano la crescita cellulare attraverso l'induzione di un danno a carico di componenti o interazioni cellulari, o di funzioni importanti nel controllo della proliferazione (Artner, 2001). Ad esempio, gli esteri del forbole, quali agenti promuoventi, mostrano i seguenti effetti:

- inattivano la protein-chinasi C, una proteina per la trasduzione del segnale cellulare ed un proto-oncogene;
- stimolano l'attività dell'enzima ornitina decarbossilasi, noto fitogeno;
- interfiscono con la comunicazione intercellulare attraverso le *gap-junctions* (Artner, 2001).

Ricerche recenti propongono un modello per il processo di promozione, secondo il quale l'agente promotore produce effetti differenziali sulle cellule iniziate rispetto a quelle inalterate circostanti, causando una proliferazione focale. Le cellule di questi foci continuano a proliferare sotto l'influenza del promotore e producono lesioni considerate precancerose come i papillomi, i noduli o i polipi. Molte di tali lesioni subiscono una regressione che conduce a cellule normalmente differenziate, ma alcune progrediscono sino a sviluppare tumori maligni (Tannock and Hill, 1993).

L'ulteriore sviluppo del tumore richiede l'induzione, da parte di un promotore, di una lesione persistente che contenga cellule con autonomia di crescita. L'espansione successiva di questa popolazione cellulare che conduce ad un tumore clinicamente evidente, è spontanea ed irreversibile (Tannock and Hill, 1993).

La **progressione** tumorale rappresenta l'evoluzione delle cellule neoplastiche, in seguito all'accumulo di alterazioni genetiche, verso un fenotipo più maligno. È stato proposto che la progressione tumorale possa essere la conseguenza di una instabilità genetica acquisita all'interno del clone originale di cellule tumorali, consentendo la selezione sequenziale di sublinee più aggressive (es. invasive, metastatiche, farmaco-resistenti). Sembra esserci un ordine preferito per lo sviluppo di tali alterazioni, ma è il pro-

gressivo accumulo delle medesime la caratteristica più consistente della malattia (Tan-nock and Hill, 1993).

La progressione rappresenta lo *step* finale del processo di cancerogenesi; in questa fase la massa cellulare chiamato tumore diviene clinicamente visibile.

2.2. *Gli agenti cancerogeni*

La causa esatta di molti tipi di cancro non è ancora nota, tuttavia è noto che in molti casi il cancro è il risultato di un danno genetico permanente, indotto da fattori vari interni (ormoni, condizioni immunitarie, metabolismo e digestione di nutrienti) oppure dall'esposizione a fattori esterni o ambientali.

Gli agenti cancerogeni sono tutti quei fattori in grado di produrre un danno genetico capace di indurre l'inizio della trasformazione maligna.

Ci sono quattro gruppi di cancerogeni i quali, accomunati dall'effetto prodotto, differiscono nella modalità d'induzione del danno al DNA.

Tali agenti sono: agenti chimici, agenti fisici, virus ed infezioni batteriche (Artner, 2001).

I principali fattori cancerogeni per l'uomo sono: il fumo di sigaretta, l'infezione e l'infiammazione, la nutrizione ed i cancerogeni contenuti nella dieta (Sugimura, 2000), nonché l'esposizione a cancerogeni occupazionali (Go et al., 2001). La nutrizione incide per più di un terzo sul totale delle cause di cancro (Sugimura, 2000).

Gli effetti della dieta sulla cancerogenesi, spontanea o indotta negli animali di laboratorio, sono noti da molto tempo. Lo studio dei meccanismi attraverso i quali la dieta può incidere sulla comparsa del cancro, ha inoltre permesso una migliore comprensione degli aspetti fondamentali della cancerogenesi e del comportamento tumorale (Rogers et al., 1993).

2.2.1. *I fattori cancerogeni della dieta*

Fattori nutrizionali e cancerogeni della dieta, rilevanti ai fini della cancerogenesi, possono essere divisi in due categorie: a) microcomponenti e b) macrocomponenti e calorie totali assunte.

Tali fattori possono anche essere distinti in genotossici o promotori. Sono considerati genotossici i fattori in grado di indurre un danno al DNA che può consistere in una mutazione puntiforme, una delezione o un'inserzione, una ricombinazione, un riarangiamento ed amplificazione oppure un'aberrazione cromosomica. I fattori promuoventi invece, meno definiti dal punto di vista del meccanismo d'azione, inducono generalmente una proliferazione cellulare accompagnata o meno ad un danno cellulare cronico (Sugimura, 2000).

A) Microcomponenti della dieta e cancerogenesi

Tra i microcomponenti genotossici possiamo annoverare diverse categorie: le micotossine, gli idrocarburi policiclici aromatici, gli N-nitroso composti e le amine eterocicliche.

1. Le micotossine sono tossine di varia natura chimica, in grado di accumularsi nei cibi contaminati dai funghi che le producono. Numerosi studi hanno posto in evi-

denza una relazione tra il consumo di cibi ricchi di micotossine e varie forme di cancro.

Le aflatossine sono in relazione con il tumore epatico; in particolare, la tossina produce, dopo attivazione metabolica, un eso-8,9-epossido capace di formare addotti con il DNA in grado di portare a sostituzioni del nucleotide guanina in particolare a carico del codon-249 del gene *p53* (Aguilar, 1993; Farombi, 2004). L'attivazione coinvolge gli enzimi microsomiali epatici P450 (CYP) appartenenti a diverse famiglie e sottofamiglie, nello specifico: CYP3A4, CYP3A5 e/o CYP1A2 (Ueng et al., 1995; Wang et al., 1998).

Le fumonisine sono una categoria di micotossine implicate nell'eziologia di numerose patologie tra cui il carcinoma esofageo in alcune parti del sud-Africa e della Cina (IPCS, 2000). È stato evidenziato, in cellule di glioblastoma umano U-118MG trattate con fumonisin B1, un incremento nella perossidazione lipidica, nella produzione di specie reattive dell'ossigeno, nell'attività proteasica di tipo caspasi-3, nella frammentazione internucleosomale del DNA ed una riduzione del glutatione intracellulare (Stokmann-Juvala et al., 2004).

Le ocratossina A, prodotta quale metabolita secondario da alcune specie di *Aspergillus* e *Penicillium*, è un contaminante del cibo inclusi cereali vari, caffè, cacao, vini e frutta secca; in relazione alla dose, tale tossina può essere cancerogena, genotossica, immunotossica o teratogena (Neal and Judah, 2000). La molecola risulta associata con un aumento nell'incidenza della patologia renale nell'uomo.

2. Gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) sono composti che si formano durante la combustione incompleta di materia organica, come il carbone (Goldman and Shields, 2003), molti dei quali mostrano proprietà cancerogene sperimentalmente dimostrate. Tali molecole si depositano sulla superficie della carne grigliata durante la cottura; è stato stimato che la dieta giornaliera fornisce all'uomo circa 3 µg di IPA, mentre un pacchetto di sigarette ne fornisce 2-5 µg al fumatore (Goldman and Shields, 2003). Studi ulteriori hanno inoltre dimostrato che l'assunzione di carne alla griglia o alla brace risulta maggiormente correlata alla presenza di addotti del DNA nel sangue, rispetto all'abitudine al fumo (Farombi, 2004).

Tra i principali cancerogeni appartenenti a questa categoria: il benzo(a)pirene, l'1,2,5,6-dibenzantracene, il 3-metilcolantrene, il 7,12-dimetilbenz(a)antracene e il benz(a)antracene (IARC, 1983). Tra gli organi bersaglio di questi composti vi sono: il polmone, la mammella, l'orofaringe, i tratti genitourinario e gastrointestinale (Goldman and Shields, 2003).

Gli enzimi CYP1A e CYP1B sono noti per indurre l'attivazione metabolica degli idrocarburi policiclici aromatici a forme epossido in grado di formare addotti con il DNA (Cheng et al., 1989); gli addotti del benzo(a)pirene sono risultati strettamente correlati con il rischio di tumore polmonare e risultano associati con mutazioni sito-specifiche a carico del gene soppressore *p53* (Greenblatt et al., 1994).

3 Gli N-nitroso composti, quali ad esempio le nitrosoammine, sono molecole che possono trovarsi naturalmente nei cibi, oppure essere il prodotto di reazioni *in vivo* tra nitriti ingeriti ed ammine secondarie (Bababunmi et al., 1978). Circa l'80% delle nitrosamine saggiate sperimentalmente *in vivo*, hanno mostrato proprietà cancerogene (Bartsch et al., 1987), producendo tumori al fegato, polmone, rene, ghiandola mammaria, stomaco, pancreas, vescica o esofago (Lijnsky, 1990). Nell'uomo, le nitrosamine introdotte con la dieta risultano implicate nell'eziologia del carcinoma gastrico e gastrointestinale, esofageo e del naso-faringe (Bartsch et al., 1987).

Le nitrosoammine sono molecole cancerogene importanti in alcune parti della Cina, del Giappone e della Nigeria (Goldman and Shields, 2003; Farombi, 2004); esse rappresentano un'ampia famiglia di composti accomunati da un meccanismo generale di induzione del cancro. Alcuni studi, ad esempio, hanno evidenziato che dopo esposizione, attraverso la dieta, alla N-nitrosodimetilamina, la molecola produce un'idrossilazione enzimatica con conseguente formazione di un'aldeide e di una mono-alchilnitrosamina la quale, dopo riarrangiamento, rilascia un carbo-catione reattivo nei confronti delle basi del DNA (Loeppky, 1999). Gli enzimi CYP2E1 e CYP2A6 sono risultati implicati in tali reazioni di attivazione (Kamatagi, 1999).

4. Le amine eterocicliche (Heterocyclic amines HCAs) sono molecole prodotte durante la cottura di cibi acido-proteici come la carne ed il pesce (Sugimura, 2000). Un ampio numero di HCAs sono state purificate e caratterizzate, mentre la loro cancerogenicità è stata dimostrata mediante saggi *in vivo*. La famiglia delle HAC presenta caratteristiche pluripotenti nell'induzione del cancro in quanto possono colpire diversi organi: fegato, polmone, vescica, piccolo e grande intestino, stomaco, pelle, cavità orale, mammella, tessuto linfatico, dotti uditivi e prostata (Sugimura, 2002).

Le HCAs sono convertite nei loro derivati idrossiamminici tramite il citocromo P450, in particolare alcune isoforme dell'enzima CYP1A2, quindi vengono ulteriormente attivate dagli enzimi di esterificazione: acetil-transferasi e sulfo-transferasi (Sugimura, 2002). Le ultime forme reattive prodotte sono in grado di interagire con il DNA, formando addotti con le guanine (in particolare in posizione C8) (Sugimura, 1997); le conseguenze sono rappresentate da un cambiamento della sequenza del codice genetico dovuta a sostituzioni di basi, delezioni ed inserzioni.

Tuttavia qualche fattore ancora sconosciuto è probabilmente implicato nell'induzione della cancerogenesi *in vivo*, in quanto la comparazione tra i livelli di addotti del DNA, le frequenze di mutazione nei vari organi e l'incidenza del cancro, non risultano direttamente correlate (Sugimura, 2000). Al fine di valutare il rischio per l'uomo, relativo all'assunzione di HCAs con la dieta, sono stati realizzati diversi studi: la comparazione tra le dosi di molecole cancerogene per i ratti e la quantità di HCA assunta giornalmente con la dieta, gli effetti dell'esposizione ad HCA sole o in combinazione tra loro o con altri cancerogeni, lo studio dell'instabilità genomica prodotta dalle molecole, ricerche nei database e analisi epidemiologiche. Da tali studi è emerso che le HCAs rappresentano un rischio possibile per la cancerogenesi umana (Sugimura, 2000).

5. Altre sostanze cancerogene contenute nei cibi.

Nitriti e nitrati. Il nitrato di sodio è usato da tempo quale additivo conservante e colorante della carne. Di-alchil-nitrosammine, quali la di-metil-nitrosamina, possono essere prodotte da di-metilamina e nitrito, sostanze normalmente contenute nei cibi, in condizioni di pH acido. La scoperta della formazione di nitrato endogeno, seguito dalla dimostrazione mediante purificazione, della presenza dell'enzima ossido nitrico sintasi (NOS) ha reso poi la situazione molto più complessa. La quantità di nitrito endogeno prodotto dagli enzimi NOS e dai batteri, a partire dal nitrato, è approssimativamente uguale alla quantità introdotta con la dieta. Tuttavia l'interesse nei confronti del nitrito

esogeno non si è ridotto in quanto le di-alchilnitrosamine sono molecole mutagene, in seguito ad attivazione metabolica e ne è stata dimostrata la cancerogenicità; sperimentazioni *in vivo* hanno provato che, alimentando le cavie con una combinazione di amine secondarie e nitrato, il risultato è l'instaurarsi del processo di cancerogenesi (Sander et al., 1972).

Numerosi sono i composti nitrosabili contenuti nella dieta; la di-metilamina è il precursore più abbondante nella carne di pesce, un altro esempio è la tiramina, prodotta dalla fermentazione della soia, che in seguito alla reazione con nitrito, in condizioni di pH acido, produce la 3-diazotiramina, molecola mutagenica. Attualmente si stanno cercando possibili molecole nitrosabili anche in composti di origine vegetale, frutta, pesce e cibo fermentato (Sugimura 2000).

B) Macrocomponenti nutrizionali e cancerogenesi

Tra i macrocomponenti nutrizionali correlati con il processo di cancerogenesi possiamo annoverare: il totale delle calorie introdotto con la dieta, il totale di grassi introdotto con la dieta, il deficit di sostanze lipotrope ed il sale introdotto con la dieta.

1. Le calorie totali

La nutrizione riveste ruoli importanti nella cancerogenesi attraverso una varietà di meccanismi. Un generale effetto, della restrizione calorica, di inibizione del processo di tumorigenesi, è stato dimostrato in numerosi studi condotti su differenti modelli animali. Gli animali cresciuti in condizioni di restrizione dietetica sviluppano molti meno tumori rispetto a quelli alimentati *ad libitum* (Kritchevsky, 1992).

Tali osservazioni hanno accresciuto l'interesse nei confronti della relazione che sussiste tra nutrizione, crescita somatica normale e sviluppo del cancro, aprendo quindi nuovi fronti di indagine per comprendere i meccanismi che sottendono tali interazioni (Rogers et al., 1993 a).

Tabella 1. Elenco dei meccanismi postulati per la riduzione della tumorigenesi in vivo dovuta alla restrizione di calorie assunte. (Rogers et al., 1993 a)

- 1 Riduzione generale della crescita in tutti i tessuti, normali e neoplastici dovuta alla riduzione, nel sangue, della concentrazione di ormoni promotori della crescita (insulina, somatomedina-C, ormone della crescita, ormoni mammotropi), e all'incremento nella concentrazione ematica di adrenocorticoidi inibitori della crescita (risposta allo stress da restrizione calorica).
- 2 Alterazione del metabolismo dei cancerogeni, altri xenobiotici ed ormoni steroidei, soprattutto nel fegato, probabilmente dovute a modificazioni enzimatiche indotte dagli ormoni adrenocorticoidi.
- 3 Riduzione del danno ossidativo al DNA dovuto ad un incremento della catalasi tissutale, della superossido dismutasi e del glutatione.
- 4 Riduzione della divisione cellulare, della sintesi del DNA, della formazione di addotti e dell'alterazione dei sistemi di riparazione del DNA.
- 5 Riduzione dell'espressione di virus tumorali.

Anche la condizione inversa, ossia che un'eccessiva assunzione di calorie, con conseguente deposito di grasso, rappresenti un fattore di rischio per l'insorgenza di un tumore, è stata stabilita da tempo (Sugimura, 2000; La Guardia, 2001).

La digestione, l'assorbimento, il metabolismo e l'escrezione di un eccesso di nutrienti, richiede in generale un metabolismo ossidativo il quale produce numerose specie reattive dell'ossigeno capaci di indurre un danno al DNA (Loft et al., 1996).

2. *Introito di grassi e cancerogenesi*

Numerosi studi epidemiologici hanno suggerito che esiste una correlazione positiva tra assunzione di grassi, specie quelli di origine animale, e l'incidenza di cancro del colon, della mammella e della prostata (Schottenfeld, 1996; Willett et al., 1990; Willett et al., 1987).

Gli effetti dei grassi sull'incremento dell'incidenza di cancro possono essere in parte giustificati dal concomitante incremento di calorie; tuttavia numerosi esperimenti, condotti in condizioni isocaloriche, modificando quantitativamente e qualitativamente l'introito di grassi, hanno dimostrato l'esistenza un ruolo, proprio dei lipidi, nella cancerogenesi (Sugimura, 2000).

È generalmente accettata la tesi secondo la quale i grassi di origine animale, ricchi di acidi grassi saturi, siano maggiormente associati ad un incremento della cancerogenesi rispetto ai grassi di origine vegetale; tuttavia risulta errata una generalizzazione in tal senso.

Gli oli vegetali di semi, l'olio di *safflower* e l'olio di semi di girasole, sono ricchi in acido linoleico, un acido grasso polinsaturo (PUFA) omega 6 ($\omega-6$), noto per la proprietà di incrementare lo sviluppo del tumore nei ratti (Carroll, 1991; Fay et al., 1997).

Tra i PUFAs, un PUFA $\omega-6$ è l'acido arachidonico, il quale funge da substrato per la cicloossigenasi-1 e la cicloossigenasi-2 inducibile, producendo prostanoidei tra cui la prostaglandina E2 (PGE2) che sembra coinvolta nella cancerogenesi del colon. Le prostaglandine esercitano un effetto sulle reazioni immuni attraverso la stimolazione cellulare; alcuni studi suggeriscono che alcuni eicosanoidi possono avere un'influenza sulla crescita cellulare e la promozione del cancro e che una loro produzione inappropriata può rappresentare il legame tra acidi grassi assunti con la dieta e la cancerogenesi (Singh et al., 1997; Loening et al., 2000).

È stato riscontrato che i grassi contenenti PUFAs $\omega-3$ non promuovono la tumorigenesi del colon e che i grassi (solidi) mostrano un effetto lieve o nullo, sebbene il lardo abbia mostrato un effetto di incremento sia nella fase di iniziazione che in quella di promozione. Tra i potenziali meccanismi d'azione dei grassi nell'induzione del cancro, è stato ipotizzato quanto segue (Reddy et al., 1991-1992):

- a) La stimolazione da parte dei lipidi della secrezione di acidi biliari ed il metabolismo di acidi biliari secondari, citotossici, nel colon, indurrebbero un danno alle cellule epiteliali del colon con conseguente proliferazione cellulare. Tali fattori sono ritenuti i promotori dello sviluppo del tumore.
- b) La stimolazione da parte degli acidi biliari del rilascio di arachidonato e la conversione a prostaglandine, le quali potrebbero interferire con i normali controlli della proliferazione cellulare.

- Altri potenziali meccanismi possono dedursi da ulteriori considerazioni sulle caratteristiche dei PUFA.
- c) Il metabolismo microsomiale epatico degli xenobiotici, ed i livelli di citocromi sono sensibili alla quantità e qualità dei grassi contenuti nella dieta (Yoo et al., 1991; Kwei et al., 1991). Non si può presupporre un'alterazione del metabolismo dei cancerogeni, in quanto si è visto che gli effetti degli ω -6-PUFA (come quelli degli ω -3) si manifestano principalmente durante la fase di promozione della cancerogenesi. Tuttavia l'alterazione del metabolismo di altri composti quali ormoni e fattori di crescita potrebbe rivestire un ruolo importante (Rogers et al., 1993).
 - d) I PUFAs rappresentano probabilmente un buon *target* per i radicali liberi; la perossidazione lipidica che ne consegue conduce alla formazione di propano esociclico e malondialdeide, capaci di formare addotti con il DNA (Nath, 1994; Chaudhary et al., 1994).
 - e) Il grasso assunto in eccesso si accumula nelle cellule adipose, la conseguenza è un aumento delle aromatasi, l'enzima che catalizza la conversione di androgeni in estrogeni; questo *pathway* indiretto potrebbe essere responsabile dell'incremento di sviluppo del tumore al seno (O'Neill et al., 1988).
 - f) Infine un altro meccanismo postulato circa gli effetti dei lipidi sulla cancerogenesi, riguarda un'alterazione dell'attività della protein chinasi C (PKC).

3. Azione protettiva degli omega-3

La maggior parte dei lavori condotti sul rapporto tra assunzione di acidi grassi Ω -3 ed insorgenza di patologie neoplastiche ha portato alla conclusione che tali sostanze esercitano un'azione protettiva nei confronti di alcuni tipi di cancro, anche se non esiste accordo sulla sede e sui tipi di tumore. Basandosi su osservazioni *in vitro*, alcuni Autori sostengono che l'azione protettiva degli Ω -3 si svolge soprattutto per i tumori ormonodipendenti (Ip C, 1997; Rose DP, 1997; Stoll BA, 1998). Secondo questi studi, le PG della serie 2, derivate dagli acidi grassi Ω -6, mostrano una notevole azione carcinogenetica; l'effetto anticancerogeno degli Ω -3 deriverebbe dal loro effetto antagonizzante la formazione di tali PG; si consiglia quindi di aumentare il rapporto Ω -3/ Ω -6 nell'alimentazione, con conseguente aumento del rapporto PG3/PG2, soprattutto in soggetti a rischio di carcinoma mammario o prostatico (Rose DP, 1997).

Tuttavia, sempre sulla base di studi *in vitro* e su animali, alcuni Autori ritengono che tale effetto protettivo sia anche diretto (Stoll BA, 1998), mentre altri non concordano con questo concetto (Ip C, 1997).

Alcuni studi epidemiologici confortano i dati ottenuti *in vitro*; ad esempio, è stata evidenziata una relazione inversa tra il rischio di contrarre il carcinoma prostatico ed i livelli di acidi grassi Ω -3 nelle membrane degli eritrociti (Norrish AE, et al, 1999) o i livelli di assunzione di pesce (Terry P, et al, 2001).

Tuttavia, molti dati epidemiologici sono discordanti nel correlare con sicurezza i livelli di assunzione di acidi grassi Ω -3 con il rischio di contrarre neoplasie (de Deckere EA, 1999; Fernandez E, et al, 1999); ciò è verosimilmente dovuto alla presenza, nelle diverse popolazioni, di numerosi altri fattori che possono influire positivamente o negativamente sulla carcinogenesi. Ad esempio, nelle Nazioni dove si consuma l'olio d'oliva, quest'ultimo possiede un effetto protettivo nei confronti dei tumori maggiore di quello degli stessi Ω -3. Tale dato risulta evidente da alcuni risultati dello studio EU-

RAMIC (*European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Cancer*), eseguito in alcune nazioni europee: Germania, Olanda, Irlanda del Nord, Svizzera, Spagna, nazione, quest'ultima, ad elevato consumo di olio d'oliva. L'analisi della composizione in acidi grassi del tessuto adiposo, ottenuto mediante biopsia, ha messo in evidenza, come era lecito aspettarsi, che un elevato rapporto $\Omega-3/\Omega-6$ è in relazione inversa con la possibilità che la donna sia affetta da carcinoma mammario. Tuttavia, solo in Spagna, elevate quantità di $\Omega-3$ nel tessuto adiposo sono in correlazione diretta col rischio di carcinoma mammario; secondo gli Autori, la possibile spiegazione di questo apparente paradosso sta nel fatto che, in Spagna, lo scarso consumo individuale di olio d'oliva, che comporta una minore protezione nei confronti del carcinoma mammario, si riflette in uno scarso contenuto di acido oleico nel tessuto adiposo e, di conseguenza, in un maggior contenuto di acidi grassi $\Omega-3$ ed $\Omega-6$, da cui l'associazione. Nelle altre nazioni, non è stato possibile ottenere lo stesso reperto, verosimilmente in quanto il consumo di olio d'oliva presso la popolazione era troppo basso (Simonsen N, et al, 1998a e b). Più recentemente, è stato correlato con il consumo di acidi grassi $\Omega-3$ anche il rischio per neoplasie non ormono-dipendenti: dell'apparato digerente, del sangue (de Deckere EA, 1999; Fernandez E, et al, 1999), polmonari (Zhang J, et al, 2000).

Non sono chiari i meccanismi protettivi nei confronti dei vari tumori; alla base sembra esserci un effetto antagonizzante la formazione di PG della serie 2 che, come detto prima, mostrano una notevole azione carcinogenetica (Rose DP, 1997).

Inoltre, una riduzione della sintesi delle PG della serie 2 riduce la risposta flogistica che può essere coinvolta nella genesi di alcuni tumori; ad esempio, il DHA esercita, nei fumatori, un effetto protettivo nei riguardi della malattia ostruttiva polmonare cronica (Shahar E, et al, 1999); questo potrebbe spiegare perché un maggiore consumo di pesce è collegato ad una ridotta mortalità per carcinoma polmonare tra i fumatori (Zhang J, et al, 2000).

4. Deficit di sostanze lipotrope e cancerogenesi

Le sostanze lipotrope sono capaci di prevenire l'accumulo di lipidi nel fegato e di favorirne l'allontanamento e si dividono in vari gruppi sulla base del loro meccanismo d'azione. Il gruppo principale comprende la colina, la metionina la colamina, l'inositolo, alcune vitamine del complesso B ed in particolare la vitamina B₂.

L'effetto di tali sostanze rispetto alla cancerogenesi sembra legato alla loro possibilità di fornire gruppi metile nel corso di reazioni metaboliche critiche, sebbene possa esserci anche un'interazione con gli effetti prodotti dall'eccesso di grassi, in quanto un deficit di sostanze lipotrope comporta una riduzione del loro metabolismo e del loro utilizzo (Rogers et al., 1993).

Il deficit, indotto *in vivo* nei ratti, di metionina e colina, le principali risorse dietetiche di gruppi metilici labili, induce rapidamente steatosi ed iperplasia epatica; se l'alimentazione continua ad essere carente per un periodo di alcuni mesi, il risultato è l'induzione di cirrosi ed epatocarcinoma. Il deficit inoltre aumenta la suscettibilità dei ratti maschi alla cancerogenesi chimica epatica e in certe condizioni, a carico del colon, dell'esofago, del pancreas e della ghiandola mammaria (Rogers et al., 1991; Mikol et al., 1983; Newbeme et al., 1991; Rogers et al., 1993).

La limitazione dietetica di gruppi metile nel fegato si traduce dal punto di vista molecolare in una serie di effetti (Rogers et al., 1991; Poirier et al., 1977; Wainfan et al., 1992; Christmas et al., 1993; Christmas et al., 1991; Lombardi et al., 1993):

- riduzione della S-adenosilmetionina disponibile,
- ipometilazione del DNA,
- incremento della proliferazione e del *turnover* cellulare,
- incremento della perossidazione lipidica,
- attivazione di oncogeni,
- incremento del contenuto in diacilglicerolo (DAG) della membrana plasmatica,
- alterata produzione dei fattori di crescita e dei loro recettori,
- numerose altre anomalie biochimiche e molecolari.

5. L'assunzione di cloruro di sodio e il carcinoma gastrico

Studi epidemiologici hanno dimostrato che esiste una correlazione tra assunzione giornaliera di sale e il carcinoma gastrico (Tsugane et al., 1991); inoltre NaCl incrementa la gastro-cancerogenesi sperimentale, indotta somministrando N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina nei ratti (Takahashi et al., 1994). Dosi molto alte di sale distruggono lo strato di mucina che ricopre e protegge l'epitelio gastrico, inducendo un ulteriore danno alle cellule attraverso la produzione di un'alta pressione osmotica. La conseguenza di tali danni è l'induzione dello stimolo proliferativo a carico delle cellule staminali dell'epitelio gastrico, ponendo le basi per l'incorrere di mutazioni. L'induzione del danno protratta nel tempo si traduce nella gastrite atrofica cronica e nella metaplasia intestinale, entrambe le lesioni sono note quali precursori del carcinoma gastrico (Sugimura, 2000).