

Titolo: Utilizzo di piccole molecole redox modulanti che agiscono selettivamente come pro-ossidanti nelle cellule tumorali per aprire una finestra terapeutica per migliorare la terapia del cancro - Utilization of redox modulating small molecules that selectively act as pro-oxidants in cancer cells to open a therapeutic window for improving cancer therapy

Codice: MLT001

Autore: Petronek et al.

Data: 2021

Rivista: Redox Biology

Argomento: melatonina e altre molecole redox, vitamina E, vitamina C, selenio

Accesso libero: si

DOI: doi.org/10.1016/j.redox.2021.101864

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231721000124?via%3Dihub>

Parole chiave: terapia del cancro, integrazione antiossidante, ascorbato, redox

Tumore: n.a.

Traduzione: l'articolo è stato tradotto in tutte le sue sezioni, molto semplificato nelle parti riguardanti le reazioni chimiche redox. Ho lasciato le reazioni chimiche determinate dall'acido ascorbico che comportano la produzione di H₂O₂, in quanto sono ben conosciute e più semplici rispetto alle altre.

Punti di interesse: Si ritiene che le cellule tumorali abbiano un metabolismo ossidativo mitocondriale disfunzionale che porta ad un "accumulo" di elettroni in grado di, in presenza di ossigeno, determinare un aumento dei livelli di ossigeno reattivo intracellulare (ROS), es. superossido e perossido di idrogeno, rispetto alle loro controparti cellulari normali. Si ritiene che livelli aumentati di ROS contribuiscono in modo significativo all'inizio, promozione e progressione del fenotipo maligno determinando instabilità genomica, incapacità di svolgere funzioni differenziate, immortalizzazione, proliferazione cellulare incontrollata e progressione allo stato maligno. Il metabolismo alterato delle cellule tumorali fu segnalato per la prima volta da Otto Warburg nel 1927.

Molecole con attività redox come melatonina, vitamina E, vitamina C e selenio possono quindi andare ad interferire con questo metabolismo alterato, con questa disfunzione strutturale tipica delle cellule tumorali, sfruttandola per determinare la morte delle cellule tumorali stesse, senza invece recar danno, anzi proteggendo le cellule sane.

Riassunto

Esiste una letteratura in rapida crescita a sostegno dell'idea che il metabolismo ossidativo differenziale nel cancro rispetto alle cellule normali rappresenta una fragilità metabolica che può essere sfruttata per aprire una finestra terapeutica nella terapia del cancro. Queste fragilità metaboliche specifiche delle cellule tumorali possono essere suscettibili di manipolazione con composti di piccole molecole non tossiche con attività redox tradizionalmente ritenuti antiossidanti. In questa recensione descriviamo i potenziali meccanismi e l'applicabilità clinica nella terapia del cancro di quattro molecole redox:

melatonina, vitamina E, selenio e vitamina C. Ciascuno ha dimostrato il potenziale per avere effetti pro-ossidanti nelle cellule tumorali pur mantenendo un'attività antiossidante nelle cellule normali. Questa dicotomia può essere sfruttata per migliorare le risposte alle radiazioni e alla chemioterapia aprendo una finestra terapeutica basata su un razionale biochimico testabile suscettibile di conferma con studi di biomarcatori durante gli studi clinici. Pertanto, le proprietà pro-ossidanti / antiossidanti uniche di melatonina, vitamina E, selenio e vitamina C hanno il potenziale per agire come efficaci coadiuvanti delle terapie antitumorali tradizionali, migliorando così i risultati dei pazienti affetti da cancro.

1. Introduzione

Le alterazioni metaboliche associate alla trasformazione neoplastica e alla progressione maligna sono riconosciute come segni distintivi emergenti del cancro [1]. Recenti teorie sostengono che le anomalie del metabolismo ossidativo nelle cellule in divisione che subiscono la trasformazione neoplastica portano ad un'accelerazione dell'instabilità genomica e quindi guidano la progressione maligna [[2], [3], [4]]. Questi modelli propongono che l'instabilità genetica associata alla carcinogenesi possa essere guidata da perturbazioni nel metabolismo ossidativo mitocondriale. Il metabolismo ossidativo mitocondriale disfunzionale spesso porta ad un "accumulo" di elettroni in siti in grado di mediare la riduzione di un elettrone di O₂, portando ad un aumento dei livelli di ossigeno reattivo intracellulare (ROS) che si ritiene contribuiscano all'inizio, promozione e progressione del fenotipo maligno.

Si ritiene generalmente che le cellule tumorali abbiano livelli aumentati di ROS, ad es. superossido e perossido di idrogeno, rispetto alle loro controparti cellulari normali [[5], [6], [7], [8], [9]]. Livelli aumentati di ROS contribuiscono in modo significativo a: instabilità genomica, incapacità di svolgere funzioni differenziate, immortalizzazione, proliferazione cellulare incontrollata e progressione allo stato maligno [2,3, [5], [6], [7], [10], [11]]. Il metabolismo alterato delle cellule tumorali fu segnalato per la prima volta da Otto Warburg nel 1927 [12].

Date le alterazioni metaboliche indotte dai proossidanti nelle cellule tumorali, rispetto alle cellule normali, ipotizziamo che piccole molecole redox attive che possono agire selettivamente come proossidanti nelle cellule tumorali possano fornire un nuovo coadiuvante biochimico alla terapia del cancro proteggendo contemporaneamente i tessuti normali funzionando come antiossidante. Qui esaminiamo quattro piccole molecole redox cioè melatonina, forme di vitamina E, selenio e vitamina C, che sono ben tollerate a livelli farmacologici in vivo e hanno mostrato significative promesse come adjuvanti alle terapie contro il cancro (Tabella 1).

2. Melatonina

È stato suggerito che la melatonina (N-acetil-5-metossitriptamina) sia un composto in grado di prevenire e trattare diversi tipi di cancro sopprimendo le vie associate ai segni distintivi del cancro, inclusa la regolazione della segnalazione pro-sopravvivenza e del metabolismo del tumore, l'inibizione di angiogenesi e delle metastasi, induzione di alterazioni epigenetiche in oncogeni e soppressori tumorali. Gli studi hanno anche suggerito che la melatonina può ridurre il normale danno tissutale associato a radioterapia e trattamento chemioterapico, nonché aumentare l'efficacia della chemioterapia, migliorando così i tassi di sopravvivenza al cancro [15].

La melatonina è un ormone secreto dalla ghiandola pineale noto per il suo ruolo nella regolazione dei ritmi circadiani [16] e del metabolismo ossidativo [17]. La secrezione di melatonina è regolata dalla durata dell'esposizione alla luce; l'oscurità è associata a un'elevata secrezione di melatonina. Oltre a regolare i ritmi circadiani, la melatonina mostra proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e oncostatiche [16,17]. Una volta in circolazione, la melatonina viene assorbita nelle cellule tramite specifici recettori [18]. A livello intracellulare, la melatonina si accumula nei mitocondri, dove può eliminare e regolare i ROS [17, 19, 20, 21,22, 23, 24, 25,26]. Oltre alla sua capacità di agire come un scavenger di radicali liberi, la melatonina può anche reagire chimicamente con i metalli redox attivi contenuti all'interno della cellula. È stato dimostrato che la melatonina mitiga l'attività della proteina contenente l'eme, la mieloperossidasi [27]. È stato anche dimostrato che la melatonina

mitiga sia il danno ossidativo al DNA indotto dall'estradiolo (es. 8-ossoguanina) sia la perossidazione lipidica catalizzata dal ferro [28,29]. Insieme al ferro, ci sono anche prove che la melatonina sia in grado di ridurre il danno al DNA mediato dal rame in vivo [30]. Quindi, può essere ben motivato considerare la melatonina come un potenziale chelante del metallo. A causa della sua apparente capacità antiossidante e del potenziale di interagire con i metalli catalitici, la melatonina viene attualmente studiata come integratore sia per la prevenzione che per il trattamento del cancro.

2.1. Effetti anti-cancro della melatonina

L'aumento dei livelli di melatonina nel sangue avvia segnali del ritmo metabolico omeostatico per entrare in uno stato di riposo. L'esposizione alla luce in momenti avversi può interrompere i ritmi circadiani e può contribuire allo sviluppo, alla promozione e alla progressione del cancro [31]. L'esposizione alla luce artificiale durante i normali cicli circadiani di riposo è associata a una ridotta secrezione di melatonina e ad un aumento del rischio di cancro al seno [32]. Una ridotta secrezione di melatonina può portare ad un aumento degli ormoni riproduttivi, compreso l'estradiolo. Livelli aumentati di estradiolo sono associati a un rischio elevato di sviluppo di cancro al seno [33]. A sostegno di ciò, esperimenti in vitro condotti su cellule di cancro al seno umano positive al recettore degli estrogeni hanno dimostrato che la melatonina, in presenza di estradiolo, inibisce la proliferazione cellulare, e contrasta l'effetto stimolante dell'estradiolo sull'invasività cellulare. L'effetto della melatonina sull'invasione e sulle metastasi è in parte mediato da un'aumentata espressione delle proteine di adesione della superficie cellulare [34]. È stato anche dimostrato che la melatonina è pro-apoptotica nelle cellule tumorali del colon-retto quando somministrata in combinazione con un analogo della somatostatina [36].

È stato dimostrato che la melatonina aumenta l'espressione degli enzimi antiossidanti [37,38]. È stato dimostrato che l'attivazione di questa rete antiossidante riduce i livelli di ROS intracellulari e promuove la differenziazione cellulare nelle cellule di cancro alla prostata [5,10,39,40]. Mentre molti ricercatori attribuiscono gli effetti antitumorali della melatonina alla sua funzione antiossidante, c'è qualche suggerimento che possa funzionare come pro-ossidante nelle cellule tumorali [41,42] interrompendo selettivamente il metabolismo mitocondriale e degli ioni metallici. In linee cellulari di leucemia umana, alte concentrazioni di melatonina (10–1000 μM) hanno portato all'apoptosi indotta da ROS [43]. La natura pro-ossidante della melatonina ad alte dosi ha dimostrato di promuovere l'apoptosi [46]. Il meccanismo pro-ossidante fondamentale della melatonina ad alte dosi è ancora poco conosciuto. I recettori MT1 e MT2 non sono ritenuti centrali per il ruolo pro-ossidante della melatonina, perché gli antagonisti di MT1/2 non potevano mitigare la produzione di ROS mediata dalla melatonina nelle cellule [44].

Sebbene il ruolo svolto da MT1/2 nel carcinogenesis non sia chiaro, sembra che ci possa essere un'espressione differenziale tra i tumori. Il recettore della melatonina, MT2, ha recentemente dimostrato di avere un'espressione differenziale tra i sottotipi di cancro del polmone, con una maggiore espressione di MT2 associata a una prognosi più favorevole [47]. Ciò suggerisce la potenziale utilità degli agonisti della melatonina, come il ramelteon o l'agomelatina, per funzionare come agenti anti-neoplastici. Nonostante la loro promessa clinica teorica, il potenziale anti-cancro sia del ramelteon che dell'agomelatina deve essere studiato.

La natura pro-ossidante della melatonina può essere in parte dovuta a interruzioni nella catena di trasporto degli elettroni (ETC), un'ipotesi basata sull'accumulo preferenziale di melatonina nei mitocondri [19,52]. Il ruolo definitivo delle interruzioni dell'ETC da parte della melatonina deve ancora essere chiarito, ma mostra grandi promesse poiché è ben noto che le cellule tumorali hanno livelli significativamente elevati di ROS rispetto alle cellule normali [3,5,40].

2.2. Normale protezione dei tessuti

Oltre al suo potenziale per migliorare la terapia del cancro, la melatonina può anche proteggere i tessuti normali dalla tossicità associata alla terapia del cancro. L'agente chemioterapico, l'adriamicina, è associato a una significativa tossicità cardiaca ed epatica tramite danno ossidativo.

Nel 2008, in uno studio su ratti maschi adulti la supplementazione di melatonina alla terapia con adriamicina ha riportato ai livelli basali i marcatori della funzione epatica e cardiaca. Anche l'attività del glutatione e della glutatione perossidasi nel cuore e nel fegato è tornata ai livelli basali dopo l'aggiunta di melatonina all'adriamicina [57]. Questo studio presenta un esempio della potenziale novità dell'integrazione di melatonina durante la terapia del cancro per mitigare le normali lesioni dei tessuti.

La melatonina ha anche dimostrato un'attività significativa come radioprotettore [58], proteggendo dal danno al DNA indotto dalle radiazioni [59]. Più recentemente, la combinazione di melatonina e vitamina C ha ridotto il danno al DNA nei campioni di sangue periferico [60]. In questo studio, a 15 volontari sani è stata somministrata una dose orale di 300 mg di melatonina e 300 mg di vitamina C con prelievo di sangue periferico 1 ora, 2 ore e 3 ore dopo l'integrazione. Il sangue è stato irradiato e valutato per la frammentazione nucleare. La massima protezione si è verificata 1 ora dopo la supplementazione orale. Inoltre, la melatonina ha recentemente dimostrato di mitigare la fibrosi polmonare indotta da radiazioni in un modello animale preclinico [61].

Un ulteriore supporto all'ipotesi che la melatonina possa mitigare la tossicità associata alla terapia antitumorale deriva dalla sua capacità di proteggere il tessuto cerebrale dalle neurotossine [62]. La melatonina protegge il cervello dalle lesioni ossidative della metanfetamina [[63], [64], [65], [66]], dalla perossidazione lipidica neurale associata all'accumulo di acido aminolevulinico [67,68] e dall'O₂ prodotto mitocondrialmente dal rotenone [69]. L'ampia letteratura sulla capacità della melatonina di proteggere le strutture del SNC da un'ampia varietà di neurotossine suggerisce che la melatonina può anche proteggere dalla neurotossicità in seguito alla terapia del cancro.

2.3. Rilevanza clinica

Il dosaggio ideale per la melatonina come potenziale prevenzione del cancro o adiuvante per la terapia del cancro deve ancora essere determinato. Dosi orali di melatonina comprese tra 20 e 40 mg somministrate quotidianamente, gradualmente nel corso della giornata, sono state ben tollerate [[70], [71], [72]]. Di Bella ha riferito che dosi soprafisiologiche somministrate per via endovenosa fino ad una dose massima di 1 g hanno effetti collaterali limitati [73]. L'effetto indesiderato primario riportato con 1 g somministrato per via endovenosa era la sonnolenza, di solito all'inizio del trattamento [16]. Una recente revisione della farmacocinetica clinica della melatonina ha documentato che il tempo per raggiungere le concentrazioni sieriche massime è di circa 50 min [74]. L'emivita sia orale che endovenosa della melatonina è di circa 45 min (28–126 min) [74]. La biodisponibilità orale della melatonina è bassa con una variabilità individuale significativa (9–33%) [74]. Una revisione separata ha riconosciuto che la melatonina intranasale ha una biodisponibilità sostanzialmente più elevata di circa il 55-94% [75].

Esiste un numero limitato di studi clinici completati che indagano sull'utilità della melatonina come adiuvante alla terapia del cancro (Tabella 2). Il Metodo Di Bella (DBM) [73] suggerisce che la melatonina è clinicamente utile per il potenziamento della terapia contro il cancro, mitigando gli alti livelli di tossicità. Si noti che questo metodo include anche vari altri antiossidanti e immunomodulatori come vitamina E, C e D3, interleuchina 2 e retinoidi [16,76,77]. Studi clinici retrospettivi che utilizzano il DBM hanno dimostrato il suo potenziale per migliorare gli esiti terapeutici di pazienti con cancro al seno e alla testa e al collo [[60], [61], [62], 68]. Nel 2005, Mills et al. ha pubblicato una meta-analisi di tutti gli studi clinici randomizzati e controllati che utilizzano la melatonina in pazienti affetti da cancro con tumori solidi [78]. Esaminando i database elettronici, hanno trovato 10 studi clinici randomizzati e controllati che utilizzavano la melatonina dal 1992 al 2003, inclusi un totale di 643 pazienti. Da ciascuno di questi studi, gli autori hanno concluso che la melatonina riduce il rischio di morte senza gravi eventi avversi.

Una meta-analisi più recente della melatonina in combinazione con chemioterapia, radioterapia o entrambe è stata pubblicata nel 2012 da Wang et al. [79]. Questo studio ha valutato 8 studi clinici randomizzati e controllati dal 1992 al 2011 utilizzando un dosaggio orale di 20 mg al giorno in pazienti con tumori solidi. Hanno scoperto che la melatonina ha aumentato significativamente sia la remissione completa che quella parziale (16,5% e 32,6%, rispettivamente), ha aumentato il tasso di

sopravvivenza a 1 anno dal 28,4% al 52,2% con un rischio relativo di 1,9 (intervallo di confidenza al 95%: 1,28-2,83) e riduzione degli effetti collaterali correlati alla radioterapia, tra cui trombocitopenia (19,7% vs 2,2%, rischio relativo = 0,13), neurotossicità (15,2% vs 2,5%, rischio relativo = 0,19) e affaticamento (49,1% vs 17,2%, relativo rischio = 0,37). Tutti gli effetti riportati erano indipendenti dal tipo di cancro e non sono stati riportati eventi avversi gravi associati alla melatonina. In studi clinici prospettici, la melatonina orale ha dimostrato di aumentare l'efficacia degli approcci chemioterapici tradizionali, come il cisplatino e l'etoposide [80], il tamoxifene [81] e l'irinotecan [82].

Oltre alla sua potenziale capacità di migliorare la terapia antitumorale, l'integrazione con melatonina durante il trattamento può migliorare la qualità della vita del paziente. Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, ha mostrato che i pazienti che ricevevano 6 mg di melatonina orale al giorno avevano un rischio inferiore di sviluppare sintomi depressivi [84]. Questo studio ha anche dimostrato che l'integrazione di melatonina ha migliorato significativamente l'efficienza del sonno riducendo gli episodi di veglia dopo l'inizio del sonno [85]. Uno studio separato, randomizzato e controllato con placebo ha riportato aumenti significativi della qualità del sonno soggettiva [86]. Un altro studio crossover controllato con placebo ha suggerito che 20 mg di melatonina al giorno migliorano l'affaticamento nei pazienti con cancro avanzato [87]. Questi dati suggeriscono che la melatonina ha il potenziale per mitigare gli effetti collaterali negativi spesso sperimentati dai malati di cancro durante il corso del trattamento e migliora ulteriormente l'idea che la melatonina possa mitigare anche le normali lesioni dei tessuti.

3. Vitamina E

Frutta a guscio, semi di piante e oli vegetali sono ricchi di vitamina E e selenio [88]. Esistono diverse forme naturali di vitamina E, vale a dire, α -, β -, γ -, δ - tocoferolo (TOH) e tocotrienolo (TE-OH) [89] e tutti sono stati suggeriti per avere effetti antiossidanti nei tessuti normali così come effetti pro-ossidanti nelle cellule tumorali [90]. Tutte le isoforme della vitamina E sono antiossidanti altamente lipofili che possono donare prontamente un atomo di idrogeno per eliminare i radicali del perossido lipidico nelle regioni lipidiche delle membrane [91]. Si ritiene che vitamina E e selenio siano nuovi partner in grado di prevenire ossidazioni mediate dai radicali liberi che potrebbero portare al cancro o essere utilizzate nel trattamento del cancro.

3.1. Prevenzione del cancro

La vitamina E è stata ben studiata come integratore antiossidante per la prevenzione del cancro. Nel 1994, uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo ha esaminato la capacità della vitamina E di ridurre l'incidenza del cancro ai polmoni nei fumatori maschi (lo studio ha anche testato il beta-carotene e una combinazione di vitamina E e beta-carotene, 87). Lo studio non ha rilevato differenze nell'incidenza del cancro ai polmoni [110]. Allo stesso modo, uno studio su fumatori maschi finlandesi che hanno consumato integratori di vitamina E per 5-8 anni non è riuscito a mostrare una significativa diminuzione dell'incidenza del carcinoma pancreatico [111]. Questa stessa coorte è stata anche analizzata per l'incidenza del cancro del tratto urinario (cancro uroteliale e cancro delle cellule renali) e ancora una volta non ha mostrato alcun effetto benefico della vitamina E sull'inizio del cancro [112]. Al contrario, gli stessi fumatori maschi finlandesi hanno mostrato un modesto effetto preventivo del rischio di cancro del colon-retto con l'integrazione a lungo termine di vitamina E [112]. Allo stesso modo, uno studio condotto tra il 1992 e il 2004 che ha reclutato donne statunitensi sane non ha riportato alcun beneficio generale per la prevenzione del cancro [113]. Lo studio SELECT era uno studio randomizzato e controllato con placebo sull'integrazione di vitamina E per la capacità di prevenire il cancro alla prostata in uomini sani. Questo studio non è riuscito a dimostrare un beneficio nell'incidenza del cancro alla prostata [114]. Recenti revisioni hanno suggerito che l'integrazione di vitamina E e selenio può essere efficace nella prevenzione del cancro solo quando i soggetti sono carenti ma non quando sono sufficienti in questi nutrienti [115,116]. Sulla base di questi risultati, la speranza di utilizzare vitamina E supplementare come mezzo di prevenzione del cancro è svanita.

3.2. Meccanismi antitumorali della vitamina E

Gli effetti biochimici antiossidanti antitumorali della vitamina E sono stati ampiamente studiati e si ritiene che siano mediati da formazione di suoi radicali tocoferossili/tocotrienali dal metabolismo mitocondriale nelle cellule cancerose [89,90,117 - 119]. È stato anche dimostrato che i tocotrienoli si accumulano selettivamente nelle cellule tumorali rispetto alle cellule normali dopo somministrazione orale [96,97]. I tocotrienoli si sono tutti dimostrati efficaci nell'indurre l'arresto della crescita, l'apoptosi, l'autofagia e lo stress del reticolo endoplasmatico nelle cellule tumorali [121 - 125]. Si ritiene che i tocotrienoli siano agenti antitumorali molto più potenti dei tocoferoli. Si pensa che questo sia correlato alla catena di trasporto degli elettroni mitocondriale II che prende di mira le differenze metaboliche redox tra il cancro rispetto alle cellule normali [129,130]. Un possibile meccanismo biochimico per gli effetti antitumorali delle forme di vitamina E potrebbe essere la modulazione degli sfingolipidi. È noto che l'accumulo persistente di sfingolipidi nelle cellule tumorali induce l'apoptosi e inibisce la crescita cellulare [132 - 134]. I dati ad oggi disponibili suggeriscono che le isoforme della vitamina E interagiscono con gli sfingolipidi per aumentare lo stress cellulare e promuovere la morte delle cellule cancerose.

3.3. Vitamina E come potenziale terapia adiuvante

Sebbene le varie forme di vitamina E siano strutturalmente simili, variano notevolmente in termini di biodisponibilità. Delle otto isoforme della vitamina E, quella più facilmente disponibile nel plasma e nei tessuti è l' α -tocoferolo [138].

Sebbene la maggior parte degli studi di prevenzione del cancro che utilizzano la vitamina E non abbiano avuto successo, c'è un crescente interesse per l'utilità delle forme di vitamina E come adiuvanti alla terapia del cancro.

Una forma di vitamina E spesso considerata come terapia contro il cancro è la frazione ricca di tocotrienolo (TRF) estratta dall'olio di palma [89]. È stato dimostrato che i TRF hanno un effetto antitumorale nel cancro al seno [148] e al polmone [149] in modelli animali preclinici. Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che utilizzava TRF orali (200 mg o controllo con placebo) in combinazione con tamoxifene (20 mg al giorno) nel carcinoma mammario positivo al recettore degli estrogeni di stadio I / II ha rilevato un tasso di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni di 86,7% rispetto all'83,3% nel gruppo di controllo [150]. È stato riscontrato che il rischio di mortalità dovuto al cancro al seno è significativamente ridotto dall'integrazione di TRF (hazard ratio = 0,4, intervallo di confidenza al 95% = 0,08 - 2,05) [150].

Negli studi preclinici, i tocotrienoli si sono dimostrati promettenti come potenziale adiuvante della radioterapia. [151].

3.4. Normale protezione dei tessuti dalla vitamina E

I tocotrienoli possono anche proteggere i tessuti normali dai danni indotti dalle radiazioni. [152, 153, 154].

4. Selenio come terapeutico contro il cancro

I composti di selenio, come il selenito di sodio, sono noti per essere pro-ossidanti ad alte dosi [155 - 157]. L'aumento associato nella formazione di ROS può alterare lo stato redox delle cellule cancerose e quindi uccidere le cellule. Le cellule nei tessuti sani possono far fronte a questi flussi di stress ossidativo, mentre le cellule cancerose sono al limite della loro capacità di controllare il disagio ossidativo, e quindi muoiono. È stata segnalata una varietà di danni ossidativi dei composti di selenio redox-attivi: è stato dimostrato che il selenito di sodio induce rotture del DNA a filamento singolo [158-162], così come lesioni ossidative del DNA [163]. Di conseguenza, l'apoptosi può essere prontamente osservata nelle cellule trattate con di selenito di sodio. Inoltre, un altro studio ha mostrato l'inibizione della crescita neoplastica durante il trattamento con selenite (5 μ M). Al contrario, la Se-DL-cistina, un composto di selenio attivo non redox necessitava di una concentrazione molto più alta (100 μ M) per mostrare una risposta antitumorale simile [164].

Quest'ultimo effetto è un esempio appropriato di quanto sia importante comprendere e selezionare il giusto composto di selenio per ogni studio. Generalmente, composti organici di selenio, ad es. la selenometionina, la metil-selenocisteina o la Se-DL-cistina sono meno tossiche a concentrazioni più elevate. Poiché questi composti non sono attivi redox, non generano ROS prontamente. Una panoramica completa sui composti del selenio per il trattamento del cancro è fornita in Ref. [165]. Zakharia et al. adotta una strategia diversa per utilizzare il selenio nella terapia del cancro. Laddove le fonti inorganiche sono tipicamente utilizzate per indurre stress ossidativo, questo studio clinico utilizza seleno-L-metionina (SLM) ad alte dosi, una fonte organica ben tollerata di Se [166, 167]. Il lavoro preclinico suggerisce che l'SLM ad alte dosi si traduce in una ridotta permeabilità vascolare e in un miglioramento del rilascio del farmaco nel tumore in seguito al trattamento con SLM ad alte dosi [168 - 175].

4.1. Normale protezione dei tessuti dal selenio

Il selenio può anche essere utilizzato come adiuvante per la chemioterapia e la radioterapia [178,179]. Il Se ha ridotto con successo gli effetti collaterali indotti dalla radioterapia senza influire sull'efficacia dell'effetto antitumorale della terapia. Nel 2014 è stato pubblicato un articolo di ricerca di follow-up in cui è stato segnalato un aumento del tasso di sopravvivenza a 10 anni [179]. Poiché questo studio è stato condotto con soggetti carenti di selenio, è probabile che le attività enzimatiche antiossidanti selenio-dipendenti siano state ripristinate, come mostrato nei sistemi di colture cellulari [180]. Sebbene la biochimica di questa incorporazione non sia ben compresa, ci sono suggerimenti che la supplementazione di selenio sia in grado di proteggere i tessuti normali dal disagio ossidativo associato alla terapia [181].

5. Vitamina C, ascorbato

Dalla sua scoperta nel 1933, la vitamina C (acido ascorbico, AscH) è stata biologicamente implicata in una varietà di applicazioni [182,183].

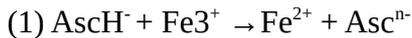
La vitamina C agisce come agente riducente e antiossidante donatore che può subire due ossidazioni consecutive cedendo un elettrone per volta per produrre prima il radicale ascorbato ($\text{Asc} \cdot^-$) e poi, alla seconda cessione di elettrone, l'acido deidroascorbico (DHA). La capacità di subire reazioni redox rende la vitamina C un potente antiossidante e pro-ossidante, a seconda della concentrazione e dell'ambiente. I primati e le cavie domestiche sono le uniche specie, comprese le piante, che non possono sintetizzare la vitamina C. Questo fenomeno è dovuto all'incapacità di convertire l'L-gluconolattone in acido L-ascorbico e contribuisce al bisogno umano di integrare vitamina C attraverso l'alimentazione [184].

5.1. Prevenzione del cancro

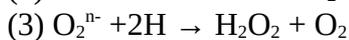
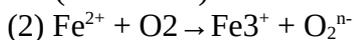
A causa della capacità della vitamina C di agire come un potente antiossidante, è stato ipotizzato che gli integratori orali di vitamina C prevenissero l'insorgenza del cancro. Nel 2004, i ricercatori hanno riferito sull'efficacia di 120 mg di vitamina C supplementare per la prevenzione dell'incidenza del cancro, descrivendo uno studio di prevenzione primaria randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 13.017 adulti francesi. Dopo un tempo mediano di 7,5 anni, i soggetti che assumevano integratori di vitamina C avevano un'incidenza totale di cancro inferiore rispetto ai controlli [185]. Al contrario, questa stessa coorte ha avuto una maggiore incidenza di cancro della pelle [186]. Un altro studio, i cui risultati sono stati pubblicati nel 2006, ha monitorato 29.361 uomini per un massimo di 8 anni e non ha trovato prove che l'integrazione di vitamina C riducesse l'incidenza del cancro alla prostata [187]. Inoltre, una meta-analisi del 2015 di sette studi randomizzati in cui i partecipanti hanno ricevuto vitamina C o placebo non ha mostrato alcuna prova a sostegno del completamento della vitamina C per via orale previene i tumori esofagei e gastrici [188]. Tuttavia, questi studi non sono stati stratificati in base ai livelli circolanti di ascorbato e quindi i risultati presentati potrebbero non riflettere cosa farebbe l'integrazione nel caso in cui i soggetti erano carenti.

5.2. Effetti antitumorali: ascorbato, un pro-ossidante

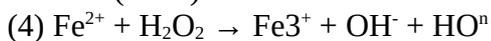
I meccanismi antitumorali dell'ascorbato sono stati ben chiariti rispetto ad altre piccole molecole redox attive. L'ossidazione dell'ascorbato produce perossido di idrogeno (H₂O₂) che causerebbe la morte delle cellule tumorali [189 - 192]. L'ossidazione dell'ascorbato si verifica più facilmente in presenza di metalli catalitici, incluso il ferro redox attivo, con il quale l'ascorbato può agire come un agente riducente di un elettrone e quindi ridurre lo ione ferrico (Fe³⁺) a ione ferroso (Fe²⁺) producendo un radicale ascorbato (reazione 1). La catena di trasporto degli elettroni mitocondriale (ETC) disfunzionale delle cellule tumorali è più incline a una maggiore riduzione di un elettrone di O₂ per formare la formazione di superossido (O₂⁻), che a sua volta aumenta il ferro cataliticamente attivo [193]. Pertanto, il ferro cataliticamente attivo è centrale per la tossicità farmacologica dell'ascorbato, come evidenziato dal fatto che un chelante del ferro è capace di mitigare la sensibilità delle cellule cancerose all'ascorbato [193,194].



In presenza di ossigeno, il ferro ferroso risultante dalla reazione con l'ascorbato può essere ossidato per generare superossido (reazione 2) il quale poi attraverso specifici enzimi si trasforma in H₂O₂ e O₂ (reazione 3).



H₂O₂ è il prodotto citotossico centrale dell'ascorbato ad alte dosi. Questo grande flusso di H₂O₂ generato dopo la somministrazione di ascorbato farmacologico (per via endovenosa, tipicamente decine di grammi di ascorbato) è quindi in grado di ridurre il ferro ferrico, che si forma con le reazioni 2 e 4, instaurando un dannoso ciclo redox. Gli ossidanti formati dall'ossidazione dell'ascorbato farmacologico possono facilitare il rilascio di ancora più ferro nel ferro labile dalle proteine contenenti cluster di zolfo di ferro. L'H₂O₂ prodotto è anche in grado di interagire rapidamente con il ferro ferroso cataliticamente attivo per produrre il radicale idrossile altamente reattivo (HO•) e causare ulteriori danni cellulari (reazione 4).



Questo meccanismo di citotossicità mediata da H₂O₂ è supportato dalla capacità di alcuni enzimi di diminuire la quantità di ferro nei pool di ferro cataliticamente attivi e di mitigare la tossicità dell'ascorbato farmacologico mediante la rimozione dell'H₂O₂ formato (193,195). Tutti questi dati indicano che l'ascorbato è un pro-ossidante dalla formazione di alti flussi di H₂O₂ alla sua ossidazione. Il fallimento dell'ascorbato ad alte dosi nel mostrare effetti citotossici può essere correlato a una maggiore rimozione di H₂O₂ nelle cellule non trasformate tramite enzimi specifici [195 - 201].

5.3. Terapia farmacologica con ascorbato

Negli anni '70, la potenziale utilità di dosi sovralfisiologiche di ascorbato somministrate per via endovenosa è stata stabilita in molteplici studi che hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia del trattamento con vari pazienti affetti da cancro terminale [202-205]. Al contrario, due studi clinici randomizzati, in doppio cieco con ascorbato orale ad alte dosi non sono riusciti a mostrare un beneficio clinico rispetto al placebo [206,207]. Questi fallimenti hanno ridotto significativamente l'interesse nell'uso dell'ascorbato farmacologico come agente antitumorale.

Studi successivi hanno dimostrato che la somministrazione orale di ascorbato non raggiunge le concentrazioni plasmatiche di ascorbato necessarie per fornire effetti antitumorali. Attualmente si ritiene che il modo più ottimale per somministrare efficacemente dosi farmacologiche di ascorbato sia per via endovenosa.

Dopo aver determinato approcci di consegna efficaci, l'interesse per la valutazione delle potenziali capacità antitumorali dell'ascorbato farmacologico è aumentato. Nel 2004, Riordan et al. ha eseguito uno studio pilota sull'ascorbato farmacologico in pazienti affetti da cancro in stadio avanzato con diagnosi di carcinoma a cellule renali, cancro del colon-retto, cancro del pancreas, linfoma non Hodgkin e cancro al seno [147, 148]. Questo studio ha dimostrato che l'ascorbato

endovenoso con dose di grammi era sicuro ed efficace. Gli eventi avversi più comuni includevano nausea, edema e secchezza delle fauci / pelle.

Uno studio clinico di fase I del 2008 che utilizzava l'ascorbato farmacologico come agente singolo non ha mostrato tossicità significativa, ma non ha nemmeno mostrato alcuna risposta al trattamento [213]. Lo studio ha concluso che, sebbene l'ascorbato farmacologico possa essere ben tollerato, può essere più vantaggioso come terapia adiuvante piuttosto che come agente singolo [213]. Nel 2014, uno studio clinico di fase I su 14 pazienti con cancro del pancreas in stadio IV ha combinato l'ascorbato farmacologico con la gemcitabina per valutare la sicurezza e l'efficacia [214]. La sopravvivenza globale media è stata di 15 ± 2 mesi e il tempo medio alla progressione è stato di 26 ± 7 settimane rispetto a 6 mesi e 9 settimane [214]. Sempre nel 2014, uno studio clinico di fase 1 sul cancro ovarico ha mostrato che l'ascorbato farmacologico ha migliorato la chemiosensibilità nei modelli murini e protetto contro la tossicità associata alla chemioterapia di carboplatino e paclitaxel nei soggetti umani [215]. Un recente studio clinico di fase I su pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi ha valutato la potenziale efficacia dell'ascorbato farmacologico con radiazioni e temozolomide [216]. Questo studio ha riportato una sopravvivenza globale mediana di 18 mesi e una sopravvivenza libera da progressione di 9,4 mesi, rispetto alla sopravvivenza globale mediana storica di 14,6 mesi e una sopravvivenza libera da progressione di 6 mesi [217]. Uno studio clinico di fase 1 nel carcinoma pancreatico localmente avanzato che ha combinato l'ascorbato farmacologico con radiazioni ionizzanti terapeutiche e chemioterapia con gemcitabina ha dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza globale libera da progressione da 4,6 mesi a 13,7 mesi, rispetto ai pazienti che ricevevano radiazioni e gemcitabina da sola [218]. A parte il potenziamento della terapia antitumorale, in un modello preclinico l'ascorbato farmacologico (4g/kg somministrato per via intraperitoneale) ha dimostrato di mitigare il danno intestinale indotto da radiazioni e chemioterapia [221]. Allo stesso modo, dosi farmacologiche di ascorbato nei topi C57Bl / 6Nhsd hanno prevenuto danni indotte da radiazioni [221]. Queste interessanti osservazioni suggeriscono che oltre a sensibilizzare le cellule tumorali alle radiazioni e alla chemioterapia, l'ascorbato farmacologico può anche mitigare gli effetti collaterali indotti dalle radiazioni.

6. Conclusioni

I promettenti risultati riassunti sopra hanno portato a studi clinici sull'uso delle suddette piccole molecole redox partendo dalle differenze fondamentali nel metabolismo ossidativo tra il cancro rispetto ai tessuti normali. Ci sono ancora molti dettagli meccanicistici sconosciuti necessari per comprendere meglio il movimento degli elettroni e le relazioni tra gli effetti anti-cancro e sui tessuti normali di queste molecole. Tuttavia, queste molecole sono sicure e ben tollerate nell'uomo a livelli sovralfisiologici e sono quindi ottimi candidati per studi interventistici. Di particolare interesse è la capacità delle piccole molecole redox attive di funzionare come antiossidanti nelle cellule normali non trasformate mentre funzionano contemporaneamente come proossidanti citotossici nelle cellule neoplastiche, sensibilizzando così i tumori alle terapie convenzionali mentre proteggono i tessuti normali, aprendo nuove finestre terapeutiche di opportunità per migliorare i risultati clinici. Un esempio fondamentale di ciò è l'ascorbato farmacologico, che sfrutta i mitocondri disfunzionali e l'aumento dei pool di ferro labile nelle cellule tumorali, rispetto alle cellule normali, per generare flussi citotossici di H₂O₂. Questa funzionalità bifasica può consentire di comprendere ulteriormente le differenze sottostanti nel movimento degli elettroni nelle cellule tumorali rispetto alle cellule normali. A causa del loro potenziale antiossidante / pro-ossidante, un'appropriata somministrazione di melatonina, vitamina E, selenio e vitamina C può offrire nuove strategie alternative per migliorare le terapie antitumorali tradizionali, che sfruttano le differenze fondamentali nel metabolismo ossidativo tra tumore e tessuto sano.