

Effetto dei cancerogeni chimici ambientali sul sistema del microRNA

A. Izzotti

Dipartimento Scienze della Salute, Università di Genova, IRCCS AOU San Martino IST Genova

I MicroRNA costituiscono uno dei principali meccanismi biologici che regolano la crescita e la differenziazione cellulare ed inibiscono lo sviluppo del cancro. I nostri studi hanno dimostrato che gravi alterazioni microRNA, principalmente orientati verso la diminuita espressione, si verificano nel polmone di roditori esposti anche solo per breve tempo (1 mese) a fumo di sigaretta, con conseguente attivazione della risposta allo stress indotto da ossidazione ed effetti tossici. Nei mesi successivi, il fumo di sigarette esercita una progressiva diminuita espressione dei microRNA con conseguente attivazione di infiammazione, angiogenesi, proliferazione cellulare, e reclutamento di cellule staminali. La fase finale della comparsa del cancro del polmone è caratterizzata da un massiccio blocco dell'espressione dei microRNA rispetto che si verifica nel tessuto neoplastico rispetto al circostante tessuto sano. Questi risultati sono stati confermati in biopsie epiteliali bronchiali umane raccolti dai fumatori. Dati sperimentali indicano che, oltre al fumo di sigaretta, una varietà di agenti tossici chimici e fisici sono in grado di alterare l'espressione microRNA. Questi includono nitropireni di scarico di motori diesel, aflatossine, luce ultravioletta, interferenti endocrini. Di conseguenza, è oggi riconosciuto che l'alterazione dei microRNA è un meccanismo generale che gioca un ruolo patogenetico importante nel collegamento tra l'esposizione ad agenti tossici ambientali e le sue conseguenze patologiche.

Anche i componenti della dieta riconosciuti come cancerogeni alterano l'espressione dei microRNA. Esempi di questa interazione sono il furano con let-7, miR-28, miR-296, miR-489; le ammine eterocicliche con let-7, miR-21, miR-28, miR-29, miR-125, miR-145, miR-215; l'etanolo con miR-27, miR-182, miR-199, miR-214, miR-322, miR-486, miR-705. A causa del ruolo biologico specifico di questi microRNA la loro modulazione è un importante meccanismo esercitato dai cancerogeni alimentari per attivare processi di rilevanza patogenetica per lo sviluppo del cancro.

I nostri dati sperimentali indicano che il meccanismo che spiega perché i tossici ambientali alterano l'espressione microRNA è collegato con DICER, l'enzima chiave coinvolto nella maturazione dei microRNA. Resveratrolo ed isotiocianati sono in grado di proteggere i siti catalitici di DICER dal blocco indotto da composti cancerogeni, come abbiamo dimostrato con modelli strutturali bionformatici e in esperimenti in vitro su DICER purificato.

Questi dati indicano che i componenti alimentari inducono un delicato equilibrio tra l'attivazione o l'inibizione dei processi di cancerogenesi a seconda della composizione dieta modulando modelli microRNA specifici.

Pertanto i dati sperimentali raccolti indicano come il sistema dei microRNA costituisca un crocevia fondamentale per l'attuazione di meccanismi patogenetici da parte di cancerogeni ambientali.