

Il ratto PIRC: un modello sperimentale innovativo per lo studio della cancerogenesi colica e della sua modulazione da parte della dieta

A.P. Femia

Università di Firenze, Dipartimento NEUROFARBA, sez. Farmacologia e Tossicologia, Firenze

Il cancro coloretale è una delle principali cause di morte per neoplasia nel mondo occidentale, Italia compresa. Nonostante l'avanzamento della chemioterapia, la prognosi rimane sfavorevole nei casi di cancro avanzato. Pertanto, la chemioprevenzione, ovvero l'utilizzo di farmaci o prodotti di origine naturale per bloccare o rallentare il processo di cancerogenesi, è una strategia promettente per ridurre l'incidenza di tale neoplasia. L'identificazione di composti con possibile attività chemiopreventiva passa attraverso l'utilizzo di opportuni modelli animali capaci di riprodurre il processo di cancerogenesi nell'uomo. Il ratto PIRC (Polyposis In Rat Colon), sviluppato recentemente (1), è portatore di una mutazione nel gene *Apc*, responsabile nell'uomo della forma ereditaria di cancro del colon (la poliposi adenomatosa familiare: FAP) e presente nella maggioranza delle forme sporadiche. Il ratto PIRC sviluppa spontaneamente tumori nel colon, un miglioramento notevole rispetto ai modelli genetici attualmente disponibili, dove, come nel topo *Min*, i tumori si sviluppano prevalentemente nell'intestino tenue e non nel colon. Pertanto, il ratto PIRC si propone come un modello ideale sia per lo studio dei meccanismi di base della cancerogenesi colica sia per l'identificazione di sostanze chemiopreventive. Recentemente, nel nostro laboratorio abbiamo stabilito una colonia di ratti PIRC nei quali abbiamo studiato: 1) le fasi precoci della cancerogenesi, 2) la proliferazione cellulare e l'apoptosi nella mucosa apparentemente normale (MN); 3) l'effetto chemiopreventivo di varie combinazioni di farmaci e sostanze naturali. L'analisi dei risultati ha dimostrato che: 1) in ratti PIRC di 1 mese di età sono già presenti lesioni precancerose (Mucin Depleted Foci, MDF) il cui numero aumenta rapidamente fino a raggiungere circa 250 lesioni in animali di circa 8 mesi di età. Queste lesioni mostrano attivazione della via di segnalazione Wnt (accumulo di β -catenina nucleare), la principale via alterata nella cancerogenesi del colon; 2) la proliferazione cellulare della MN, valutata come espressione di PCNA, è significativamente aumentata nei ratti PIRC rispetto ai wt. Inoltre, la MN dei ratti PIRC mostra resistenza ad un insulto apoptotico (75 mg/kg di 1,2-dimetilidrazina) in quanto la proliferazione non è variata dopo insulto e l'apoptosi è ridotta rispetto alla MN di ratti wt (2). 3) Ratti PIRC trattati con una dieta contenente 320 ppm sulindac (SU), un farmaco anti-infiammatorio non steroideo con attività chemiopreventiva nella FAP, mostrano una riduzione significativa del numero di MDF rispetto ai controlli (156 ± 8 and 38 ± 6 nei controlli e negli animali trattati con sulindac, rispettivamente, $media \pm SE$, $P < 0.001$). Inoltre, poiché gli effetti collaterali del SU precludono la sua assunzione cronica mentre una combinazione di farmaci e sostanze naturali potrebbe essere più efficace e meno tossica, abbiamo valutato l'attività preventiva di due composti naturali, il 3,3'-diindolimetano (DIM; 250 ppm) e la curcumina (CUR; 2000 ppm), con o senza SU. I risultati hanno dimostrato che la combinazione di CUR e DIM da sola o in presenza di sulindac è in grado di ridurre in maniera significativa la cancerogenesi del colon (i tumori/colon nei vari gruppi erano: 17.8 ± 1.4 , 8.4 ± 1.0 , 7.5 ± 0.9 , 6.7 ± 1.5 , 8.8 ± 1.6 , 12.4 ± 3.1 , $medie \pm SE$, nei gruppi di controllo, DIM CUR SU80, DIM CUR SU160, SU320, DIM CUR e SU80, rispettivamente).

In conclusione, i nostri risultati supportano il modello del ratto PIRC come un valido strumento per lo studio del processo di cancerogenesi e per identificare nuovi agenti preventivi sia per la FAP che per il cancro sporadico del colon.

Bibliografia: 1) Amos-Landgraf JM et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Mar 6;104(10):4036-41. 2) Femia AP et al., Int J Cancer. 2014 Sep 25. doi: 10.1002/ijc.29232.