

GENOTOSSICITA' DELLA VITAMINA E E DISREGOLAZIONE DELL'OMEOSTASI REDOX E DEL METABOLISMO DEGLI XENOBIOTICI

F. Vivarelli¹, M. Paolini¹, S. Cirillo¹, S. Marchionni², A. Lorenzini², D. Canistro¹

¹ *Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie. Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna*

² *Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie. Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

Una vasta meta-analisi di studi clinici randomizzati ha seriamente messo in discussione la chemioprevenzione basata sulla supplementazione di vitamine, inclusa la vitamina E (VE). Recentemente, il "Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)" ha inaspettatamente evidenziato un aumento del rischio di tutti i tumori primari tra gli utilizzatori di VE a lungo termine. Tuttavia, il meccanismo alla base di questi risultati rimane sconosciuto. La potenziale attività genotossica di VE è stata pertanto investigata su fibroblasti umani (IMR90). Nelle cellule trattate contemporaneamente con VE e Neocarzinostatina (NCS), è stata osservata una diminuzione sia di micronuclei sia di foci (γ H2AX e 53BP1). Questi risultati fanno supporre un effetto inibitorio associato alle note proprietà antiossidanti della VE sulla genotossicità della NCS. Nei successivi esperimenti, il pretrattamento con VE ha favorito un incremento del numero di micronuclei, ma non di foci. Studi recenti hanno dimostrato che i foci rappresentano una risposta primaria al danno al DNA e che, all'interno di una popolazione di cellule esposte ad uno stress genotossico, quelle con il minor numero di foci saranno più inclini al danno genotossico stesso. Pertanto, la diminuzione di foci e il rispettivo aumento di micronuclei causato da VE si può spiegare con la capacità di quest'ultima di diminuire il riconoscimento del danno e i conseguenti meccanismi di riparo e quindi di favorire l'insorgenza di lesioni al DNA.

Poiché la letteratura riporta che VE è in grado di indurre la superfamiglia CYP450 nella linea cellulare dell'epatoma umano (HepG2), e che tale induzione è legata ad una maggiore produzione di radicali liberi, abbiamo ipotizzato che anche l'*up-regulation* dei CYPs da parte di VE potesse avere un ruolo nei risultati SELECT. Ratti maschi Sprague Dawley sono stati trattati *i.p.* giornalmente (per 7 o 14 giorni consecutivi) con VE a 100 o 200 mg/kg p.c. A livello epatico e renale sono stati studiati gli effetti della VE sulle monoossigenasi CYP-dipendenti, nonché sugli enzimi post-ossidativi e antiossidanti. L'effetto quasi neutro esercitato sugli enzimi metabolici di fase I e II, e l'aumento apprezzabile della catalasi, richiamerebbe ancora una volta all'etichetta di VE come "agente protettivo". Al contrario, i dati sul rene disegnano un'immagine molto lontana da quella registrata nel fegato. La p-nitrofenolo idrossilasi (CYP2E1), pentossiresorufina O-dealchilasi (CYP2B1/2), etossiresorufina O-deetilasi (CYP1A1) e metossiresorufina O-demetilasi (CYP1A2), risultano le monoossigenasi maggiormente indotte. Al contrario, la glutazione S-trasferasi, UDP-glucuronosil transferasi e la NAD(P)H:chinone reductasi, si mostrano inattivate in tutti i gruppi sperimentali.

A causa del ruolo ampiamente riconosciuto alle specie radicaliche come fattori coinvolti nella genesi e progressione di cancro nell'uomo, la quantificazione di radicali liberi (centrati su azoto,

carbonio, ossigeno) a livello renale è stata eseguita mediante spettroscopia di risonanza elettronica paramagnetica (EPR) usando il bis (1-idrossi-2,2,6,6-tetra-metil-4-piperidinil) decandioato come radical-probe. Una marcata e significativa generazione di radicali negli animali trattati rispetto ai controlli è stata osservata.

Queste evidenze sembrano essere in accordo con l'ipotizzato potenziale co-cancerogeno e pro-ossidante della VE. Se riprodotti nell'uomo, tali meccanismi epigenetici, di concerto con quelli genetici, possono contribuire a spiegare gli inaspettati effetti dannosi osservati nello studio SELECT.