

Chemioprevenzione della carcinogenesi epatica con retinoidi: Aspetti fondamentali e clinici.

[Moriwaki H](#), [Shimizu M](#), [Okuno M](#), [Nishiwaki-Matsushima R](#).

Dipartimento di Gastroenterologia, Gifu University School of Medicine, Gifu, Giappone.

La strategia atta a prevenire la carcinogenesi epatica consiste nelle: (1) modalità antivirali come: vaccinazione, lamivudina e interferone; (2) modalità anti-infiammatoria; e (3) chemioprevenzione con sostanze come i retinoidi o la vitamina K. La chemioprevenzione del cancro è definita come un approccio dove composti chimici naturali o sintetici agiscono per invertire o arrestare le cellule premaligne usando delle vie fisiologiche. Di conseguenza, questo clone di cellule premaligne è neutralizzato (deiezione clonale) tramite l'induzione della differenziazione oppure l'apoptosi, e pertanto il processo verso lo sviluppo di un carcinoma clinicamente evidenziabile è interrotto. Candidato, come bersaglio particolarmente effettivo dove effettuare la chemioprevenzione nelle malattie epatiche, è lo stadio avanzato di epatite cronica, il quale contiene presumibilmente il clone (oppure i cloni) epatocita trasformato, e ciò condurrebbe a una prevenzione primaria nella cirrosi epatica e una prevenzione di epatocarcinoma secondario o ricorrente dopo il trattamento del HCC iniziale. Il termine retinoidi raggruppa gli analoghi della Vitamina A che legano i recettori nucleari dei retinoidi: i recettori dell'acido retinoico (RAR) e i recettori X dei retinoidi (RXR). Dopo l'accoppiamento con il ligando, questi recettori che formano omo- o eterodimeri legano l'elemento di risposta (RARE o RXRE) a monte del gene bersaglio, regolando così l'espressione del gene come un fattore di trascrizione genica. Fenotipi biologici di tale regolazione della trascrizione mediata dai retinoidi includono la differenziazione cellulare, la morfogenesi tissutale, e la morte cellulare programmata (apoptosi). Grazie a queste funzioni, gli analoghi dei retinoidi risultano clinicamente provati in grado di prevenire/trattare il carcinoma in una ampia varietà di organi che comprendono tumori della testa e del collo, cancro del collo dell'utero, alcune leucemie e l'epatocarcinoma. In questo articolo vengono rivisti in breve i trials clinici dove i retinoidi inibiscono l'epatocarcinoma, il supposto meccanismo molecolare dell'azione del composto e l'anomalo metabolismo del RXR ed il suo ruolo nella carcinogenesi epatica.

Chemoprevention of liver carcinogenesis with retinoids: Basic and clinical aspects.

[Moriwaki H](#), [Shimizu M](#), [Okuno M](#), [Nishiwaki-Matsushima R](#).

Department of Gastroenterology, Gifu University School of Medicine, Gifu, Japan.

The strategy to prevent liver carcinogenesis consists of: (i) antiviral modalities such as vaccination, lamivudin, and interferon; (ii) anti-inflammatory modality; and (iii) chemoprevention using such compounds as retinoid analog and vitamin K. Cancer chemoprevention is defined as an approach where natural or synthetic chemical compound works to arrest or reverse premalignant cells by using physiological pathways. As a consequence, such a clone of premalignant cells is eradicated (clonal deletion) by differentiation induction or apoptosis, and thus the process toward the development of clinically detectable cancer is disrupted. A particularly effective candidate target of chemoprevention in liver diseases is an advanced stage of chronic hepatitis, that is supposed to contain transformed hepatocyte clone(s); that is, primary prevention from liver cirrhosis and prevention of recurrent and second primary hepatocellular carcinoma following the treatment of the initial cancer. Retinoid is a collective term of vitamin A analog that binds to nuclear retinoid receptors; retinoic acid receptors (RAR) and retinoid X receptors (RXR). After ligand coupling, these receptors form homo- or heterodimers, bind to the response element (RARE or RXRE) upstream of the target gene, and regulate the gene expression as a transcriptional factor. Biological phenotypes of such transcriptional regulation by retinoid include cellular differentiation, tissue morphogenesis, and programmed cell death (apoptosis). Due to these functions, retinoid analogs are clinically tried to prevent/treat carcinoma in a wide variety of organs including head and neck cancer, uterine cervical cancer, certain leukemia and liver cancer. In this article, clinical trials of retinoid analog to inhibit second primary hepatoma, supposed molecular mechanism of

the action of the compound, and aberrant metabolism of RXR and its role in liver carcinogenesis are briefly reviewed.

PMID: 17877499 [PubMed - in process]