Il Sistema Endocannabinoide nei Tumori Ovarici Epiteliali

F. Grauso, P. De Franciscis, F. Falcone, N. Colacurci, E.M. Messalli

Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica

SECONDA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

Background:
Il sistema endocannabinoide è costituito da un insieme di lipidi bioattivi che esplicano le loro funzioni principalmente attraverso l'attivazione di specifici recettori denominati CB1 e CB2 [1-4]. Tra gli effetti di maggiore interesse di questo sistema vi è senza dubbio la possibilità degli endocannabinoidi, valutata in vitro, di inibire in modo diretto o indiretto la crescita neoplastica attraverso diversi meccanismi: inibizione della proliferazione cellulare e arresto del ciclo cellulare, induzione dell'apoptosi, blocco della neoangiogenesi e della migrazione di cellule tumorali [5]. Tutti questi aspetti spingono a studiare il sistema endocannabinoide sia come fattore prognostico ma soprattutto come nuova possibilità terapeutica.

Obiettivo:
Indagare il sistema endocannabionide nei tumori ovarici epiteliali umani nel tentativo di valutare, con metodo immunoistochimico, il rapporto di tale sistema con le neoplasie ovariche, evidenziando eventuali variazioni tra le forme benigne, borderline e maligne.

Materiali e Metodi:
Pazienti:
Sono stati esaminati un totale di 76 tumori ovarici (38 borderline, 15 benigni e 23 maligni), trattati nel Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica – Seconda Università degli Studi di Napoli. La corrispondenza della diagnosi istopatologica e dei dati raccolti è stata valutata attraverso una revisione dei campioni multi-operatore prima di categorizzare i risultati.
Immunoistochimica:
Una sezione contenente tessuto tumorale è stata selezionata per ogni caso per l'analisi immunoistochimica. Le sezioni di tessuto sono state incubate con l'anticorpo anti CB1-R (Calbiochem, Merck KGaA, Darmstadt, Germany). L'anti CB1-R è stato usato ad una diluizione ottimale di 1:50 di IgG purificate, diluito in 500 microlitri di PBS, con un'aggiunta di glicerolo, BSA e 0,02% di azoturo di sodio.
Analisi Immunoistochimica:
La colorazione immunoistochimica è stata valutata positiva per CB1 da 2 operatori indipendenti e all'oscuro degli altri parametri (CA125, stadio ed esito clinico). La positività cellulare quantitativa è stata valutata in 3 classi: Debole, Moderata ed Intensa.

Risultati:
I risultati ottenuti hanno dimostrato un'**espressione moderata nelle forme benigne e borderline ed intensa nel caso dei tumori ovarici invasivi** (fig.1). E' appena il caso di sottolineare che la maggiore espressione del sistema endocannabinoide ottenuta negli istotipi sierosi rispetto a quelli mucinosi (fig.2), limitatamente ai tumori borderline, e l'aumentata espressione ottenuta nelle forme maligne fanno presupporre una correlazione con una prognosi peggiore. La maggiore espressione del recettore CB1 nel caso dei tumori ovarici invasivi mostrerebbe quindi un comportamento del carcinoma ovarico simile a quello osservato in altri studi per il colon, il pancreas e la prostata, dove la maggiore espressione del recettore CB1 è sempre associata ad una maggiore severità di malattia e ad una minore sopravvivenza [6-10].

Conclusioni:
I risultati ottenuti aggiungono un ulteriore tassello utile alla comprensione delle interazioni tra il sistema endocannabinoide e la cancerogenesi, nello sforzo di comprendere i meccanismi cellulari e molecolari che sono alla base delle proprietà degli endocannabinoidi. Lasciano, inoltre, ben sperare che i recettori per gli endocannabinoidi possano essere usati nella pratica clinica, da soli o in combinazione con altri marcatori, per identificare o meglio caratterizzare il grado di malignità di un tumore ovarico, senza considerare la grande opportunità che essi potrebbero rappresentare come bersagli terapeutici.

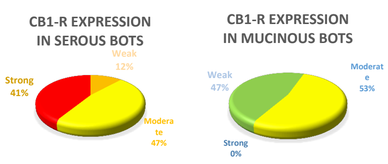
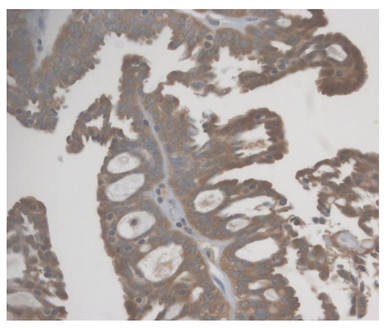
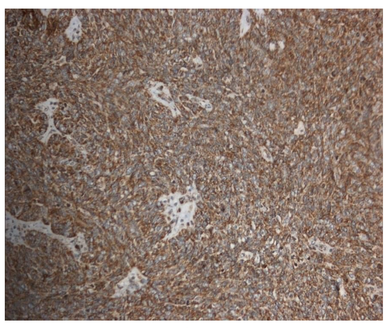
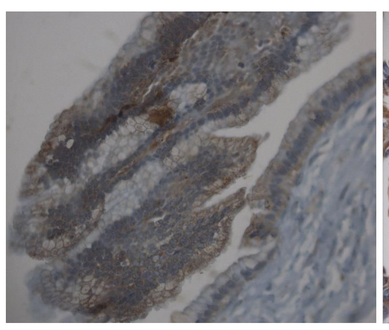
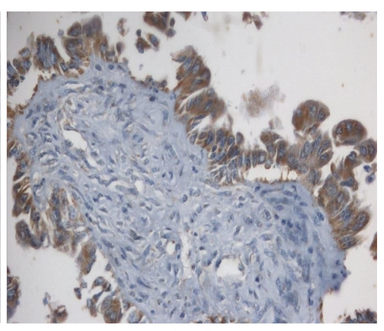


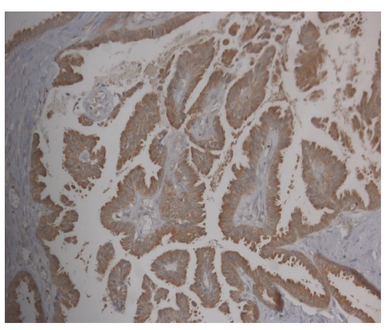
Fig.2 Espressione di CB1-R nei BOTs sierosi vs mucinosi

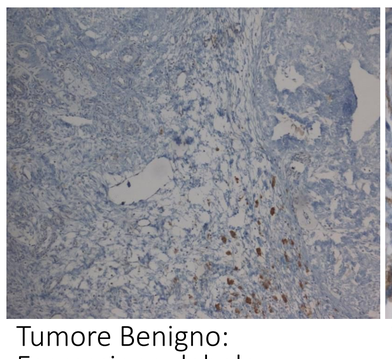

Tumore Borderline: Espressione Intensa

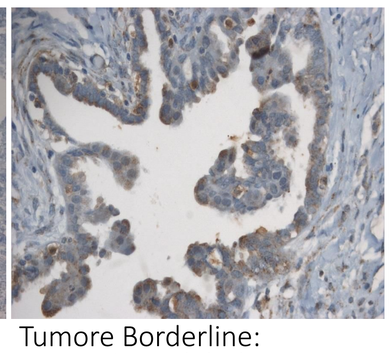

Tumore Invasivo: Espressione Intensa

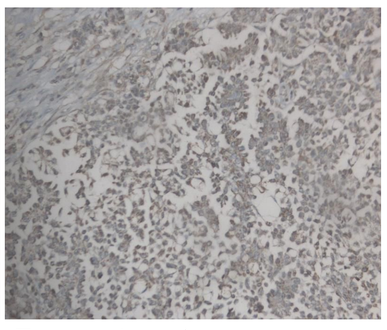

Tumore Benigno: Espressione Moderata


Tumore Borderline: Espressione Moderata


Tumore Invasivo: Espressione moderata


Tumore Benigno: Espressione debole


Tumore Borderline: Espressione debole


Tumore Invasivo: Espressione debole

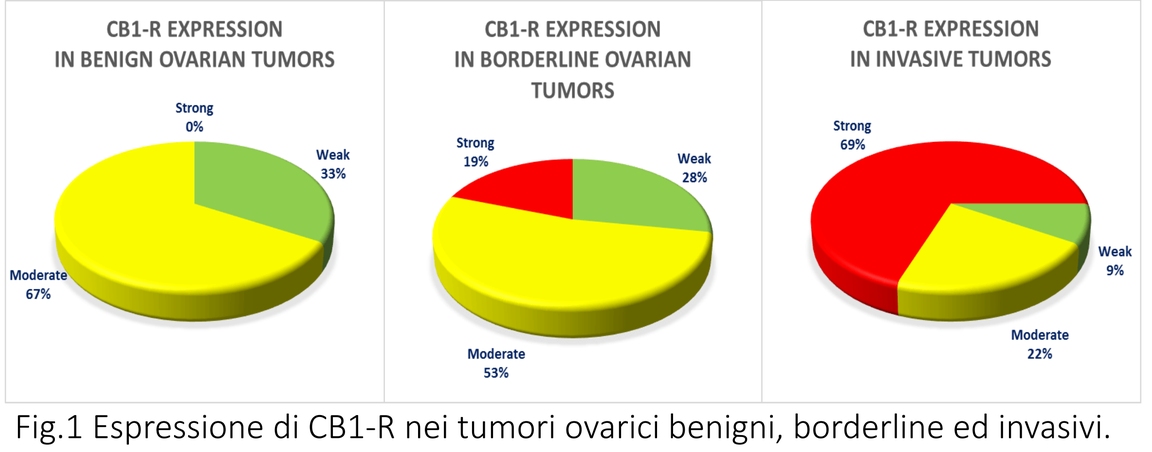


Fig.1 Espressione di CB1-R nei tumori ovarici benigni, borderline ed invasivi.

Bibliografia:

1. Pertwee RG: "Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines". British Journal of Pharmacology, 2009; 156:397-411.
2. Starowicz K, Nigam S, Di Marzo V: "Biochemistry and pharmacology of endovanilloids". Pharmacology & Therapeutics, 2007; 114:13-33.
3. Brown AJ: "Novel cannabinoid receptors". British Journal of Pharmacology, 2007; 152:567-575.
4. Pertwee RG, Ross RA. "Cannabinoid receptors and their ligands". Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. Review, 2002; 66:101-121.
5. Bifulco M, Laezza C, Pisanti S, Gazzerro P: "Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumor strategy". British Journal of Pharmacology, 2006; 148:123-135.
6. El Talantini MR, Taylor AH, Elson JC, et al. Localisation and function of the endocannabinoid system in the humane ovary. PLos One, 2009; 4(2):4579.
7. Chung SC, et al. A high cannabinoid receptors CB1 immunoreactivity is associated with disease severity and outcome in prostate cancer. Eur J Cancer, 2009; 45:174-182.
8. Michalski CW, et al. Cannabinoids in pancreatic cancer: correlation with survival and pain. Int J Cancer, 2008; 122:742-750.
9. Xu X, et al. Overexespression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlates with improved prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Genet Cytogenet, 2006; 171:31-38.
10. Gustafsson SB, et al. High tumour cannabinoid Cb1 receptor immunoreactivity negatively impacts disease-specific survival in stage II microsatellite stable colorectal cancer. PLoS One, 2011; 6:e23003.