

## **Ruolo dell'olio extravergine d'oliva e di DPE nell'efficacia di cetuximab nel cancro del colon**

Nei Paesi occidentali il cancro del colon-retto rappresenta il terzo tumore maligno per incidenza e mortalità, dopo quello della mammella nella donna e quello del polmone nell'uomo ed esistono 20.500 nuovi casi per gli uomini e 17.300 per le donne. Molte sono le cause che concorrono a determinare il cancro al colon: tra esse ne sono state individuate alcune legate alla dieta e all'alimentazione, altre genetiche e di tipo non ereditario. Tra i fattori di rischio legati allo stile di vita, la dieta rappresenta quello più studiato.

Nella prevenzione del trattamento del cancro al colon, i prodotti naturali derivati dalla dieta hanno assunto un importante ruolo. Diversi studi epidemiologici indicano che il consumo regolare di olio d'oliva è inversamente correlato al tumore al colon. Anche se sono necessarie ulteriori ricerche, i dati attuali indicano in maniera convincente, anche se non conclusiva, un ruolo protettivo dell'olio di oliva nella prevenzione del tumore al colon.

L'olio extravergine d'oliva è una delle principali fonti di polifenoli, un gruppo di sostanze chimiche, caratterizzate dalla presenza di più unità di fenolo, con proprietà antiossidanti e potenziale effetti benefici sulla salute umana (1). Non tutti gli oli extravergine d'oliva sono uguali, differendo principalmente per il loro contenuto polifenolico (infatti se un "comune" olio extravergine d'oliva può contenere dai 100 ai 250 mg di polifenoli, l'olio extravergine d'oliva toscano IGP ne contiene almeno 450 mg).

Un polifenolo dell'olio d'oliva, 2-(3, 4-dihydroxyphenil) ethanol (DPE) è stato riportato possedere attività anti-ossidanti, anti-infiammatorie e anti-trombotiche (2). Nel nostro laboratorio abbiamo delineato il meccanismo molecolare attraverso cui DPE contribuisce ad inibire la progressione del cancro del colon, andando ad interferire con processi di infiammazione e angiogenesi (3). DPE, infatti, attraverso l'inibizione di markers infiammatori (microsomal prostaglandin-E synthase-1, mPGES-1, enzima deputato alla produzione di Prostaglandina E2, PGE2) e angiogenici (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ , vascular endothelial growth factor, VEGF) noti per contribuire al comportamento aggressivo nel cancro al colon, riduce la crescita del cancro al colon in modelli tumorali preclinici (3). I dati suggeriscono che DPE potrebbe essere una promettente molecola chemopreventiva e adiuvante in combinazione con agenti chemoterapici.

Recentemente, nella terapia del cancro al colon sono stati introdotti farmaci biologici. Tra questi, il cetuximab, un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore per l'epidermal growth factor (EGFR). EGFR è over-espresso o mutato nel 25-77% dei casi di carcinoma del colon; è pertanto diventato il bersaglio di numerosi farmaci antitumorali (4,5). Cetuximab si lega al dominio extracellulare dell'EGFR, inibendone le via di segnale a valle coinvolte principalmente nella regolazione della proliferazione cellulare, angiogenesi e apoptosi. L'over-espressione dell'EGFR, è un evento ricorrente nella maggior parte dei tumori umani ed è collegata a un fenotipo tumorale più aggressivo ed ad un'aumentata resistenza alla terapia standard.

Gli effetti collaterali degli anticorpi monoclonali sono differenti rispetto agli effetti collaterali dei tradizionali chemioterapici in quanto questa classe di molecole agisce contro i tumori in modo più selettivo rispetto alla chemioterapia. Tuttavia, in seguito al trattamento con cetuximab, si sono verificati effetti collaterali gravi, e soprattutto, dopo qualche mese dall'inizio del trattamento, si assiste all'insorgere della resistenza.

### **Scopo del progetto**

Di recente, due lavori del nostro gruppo di ricerca, hanno evidenziato la stretta correlazione tra EGFR e PGE2/mPGES-1 (6,7). In questi lavori si dimostra che la PGE2 promuove la crescita tumorale e induce l'angiogenesi tumorale mediante l'attivazione di EGFR, e che EGFR a sua volta controlla l'espressione ed attività di mPGES-1 e di conseguenza la produzione di PGE2 nei tumori. Sulla base di quanto riportato sopra, scopo del presente progetto di ricerca è studiare l'efficacia di una terapia combinata tra un derivato dell'olio extravergine d'oliva DPE, con attività anti-infiammatoria (inibitore dell'attività e dell'espressione di mPGES-1) e un farmaco biologico (cetuximab, anticorpo contro EGFR). L'obiettivo è valutare se DPE somministrato insieme a cetuximab possa contribuire a migliorarne l'efficienza nel carcinoma del colon.

### **Presentazione Gruppo di ricerca**

Il gruppo diretto dalla Prof.ssa Marina Ziche, nasce a Firenze agli inizi degli anni 70 e arriva a Siena nel 2001. Attualmente il gruppo è composto dalle ricercatrici Sandra Donnini e Lucia Morbidelli, dalle post-doc Chiara Lucchetti, Erika Terzuoli, Federica Finetti, Martina Monti e Raffaella Solito e dai dottorandi Lorenzo Bazzani e Paola Perrotta.

L'expertise del gruppo consiste nello studio dei meccanismi cellulari e molecolari dell'angiogenesi fisiologica e patologia, con particolare riguardo allo sviluppo e alla caratterizzazione di nuove strategie farmacologiche per il controllo di patologie legate al processo infiammatorio (osteoartrite), malattie neurodegenerative (Alzheimer), patologie cardiovascolari e tumori.

### **Bibliografia**

1. Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2005 Jan;81(1 Suppl):317S-25S
2. Zhang X, Cao J, Zhong L. Hydroxytyrosol inhibits pro-inflammatory cytokines, iNOS, and COX-2 expression in human monocytic cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2009;379:581-6
3. E. Terzuoli, S. Donnini, A. Giachetti, M. A. Iñiguez, M. Fresno, G. Melillo, and M. Ziche; Inhibition of Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$  by Dihydroxyphenylethanol, a Product from Olive Oil, Blocks Microsomal Prostaglandin-E Synthase-1/Vascular Endothelial Growth
4. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:337-345.
5. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr., Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2004;22:1201-1208.
6. S. Donnini, F. Finetti, E. Terzuoli, A. Giachetti, M. A. Iñiguez, H. Hanaka, M. Fresno, O. Rådmark, and M. Ziche. EGFR signalling upregulates expression of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 in cancer cells leading to enhanced tumorigenicity *Oncogene* 2012 Jul 19;31(29):3457-66.
7. F. Finetti, E. Terzuoli, E. Bocci, I. Coletta, L. Polenzani, G. Mangano, M. A. Alisi, N. Cazzolla, A., M. Ziche and Sandra Donnini Pharmacological Inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 suppresses Epidermal Growth Factor Receptor-mediated tumor growth and angiogenesis, *PLoS One*. 2012;7(7):e40576.

