

# Acidi Grassi Omega 6 e Omega 3 in Oncologia Veterinaria: meccanismo d'azione e utilizzo (fonte: <http://www.nbflanes.it/>)

Dr. Giovanni Ghibaudò

Gli scopi principali della terapia anti-tumorale sono di uccidere le cellule neoplastiche in modo selettivo senza danneggiare le cellule sane, di fermare le metastasi e di prevenire lo sviluppo di resistenza ai farmaci.

## ACIDI GRASSI OMEGA 6 E OMEGA 3 IN ONCOLOGIA VETERINARIA: MECCANISMO D'AZIONE E UTILIZZO

### Metabolismo degli Acidi Grassi Essenziali

Sono due le principali famiglie di AGE, gli n-6 (omega 6) derivanti dall'acido linoleico (LA, 18:2 n-6) e gli n-3 (omega 3) derivanti dall'acido alfa-linolenico (ALA, 18:3 n-3). LA e ALA non possono essere formati dall'organismo e necessitano di essere integrati con la dieta (essenziali).

L'acido gamma-linolenico (GLA, 18:3 n-6), l'acido diomo-gamma-linolenico (DGLA, 18:3 n-6) e l'acido arachidonico (AA, 20:4 n-6) derivano da LA, mentre l'acido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) e l'acido docosaesaenoico (DHA, 22:6 n-3) derivano da ALA.

Questo grazie all'azione di vari enzimi (D6- e D5-desaturasi ed elongasi). Tutte questi acidi grassi sono conosciuti come cis-acidi grassi essenziali (c-AGE). DGLA, AA ed EPA formano i precursori delle prostaglandine (PGs) rispettivamente della serie 1,2 e 3 e dei corrispettivi trombossani (TXs) e leucotrieni (LTs).

Nelle cellule tumorali vi è una produzione eccessiva di PGE2 e PGF2a, un'azione immunosoppressiva.

A ciò si aggiunge una diminuzione nella generazione di radicali liberi..

In assenza, o con bassi livelli, di antiossidanti gli c-AGE riescono a svolgere un'azione citotossica proprio producendo radicali liberi e generando la perossidazione lipidica.

La citotossicità di chemioterapici (doxorubicina ad esempio) viene aumentata proprio dagli acidi grassi essenziali (DHA e ALA in particolare).

### Metabolismo degli Acidi Grassi: Essenziali nelle cellule tumorali

Nelle cellule tumorali si assiste ad un'alterazione metabolica caratterizzata da una carenza di acidi grassi insaturi e di D6-desaturasi. Inoltre vi è una produzione eccessiva di PGE2 e PGF2a, le quali hanno un'azione immunosoppressiva. A ciò si aggiunge una diminuzione nella generazione di radicali liberi con un relativo aumento nella capacità antiossidante.

Tutti questi eventi metabolici rendono le cellule tumorali estremamente sensibili alla cito-tossicità data dall'ossigeno e dai radicali liberi. In assenza, o con bassi livelli, di antiossidanti gli c-AGE riescono a svolgere un'azione citotossica proprio producendo radicali liberi e generando la perossidazione lipidica.

Anche molti chemioterapici antitumorali hanno la capacità di aumentare la produzione di radicali liberi e stimolare la perossidazione lipidica.

Questi farmaci sono in grado di generare radicali liberi aumentando l'attività della fosfolipasi A2 (PLA2). L'attività di tale enzima è legato alla quantità di c-AGE presente nella membrana lipidica cellulare. Una carenza di c-AGE, quindi, potrebbe essere uno dei motivi della formazione di chemioresistenze.

L'integrazione di c-AGE si è visto essere di utilità per superare questi problemi di farmacoresistenza.

Diversi studi hanno infatti dimostrato l'efficacia dell'utilizzo di acidi grassi essenziali (in modo particolare omega 3) in carcinomi mammari.

La cito-tossicità di chemioterapici (doxorubicina ad esempio) viene aumentata proprio dagli acidi grassi essenziali (DHA e ALA in particolare) (4,5,6,7).

A conferma di tale tesi è il fatto la vitamina E, il glutatione e altre sostanze antiossidanti possono bloccare l'azione di farmaci antitumorali e ridurne la tossicità sia in vitro sia in vivo (8).

Una caratteristica positiva degli c-AGE consiste nel fatto che possono selettivamente aumentare la generazione sia dell'anione superossido sia del perossido d'idrogeno e dei livelli di perossidi lipidici solo nelle cellule tumorali e non in quelle sane.

Deve essere anche per questo fattore che non sono mai stati segnalati effetti collaterali nella somministrazione di c-AGE sia in pazienti affetti da neoplasie sia in quelli sani.

## **L'utilizzo degli acidi grassi essenziali nelle neoplasie degli animali d'affezione**

Nell'uomo vi sono ormai decine di lavori che documentano l'efficacia degli c-AGE, soprattutto GLA, DHA e EPA, in diversi tumori.

Nei carcinomi mammari viene indicato l'utilizzo di omega 3 (DHA,ALA,EPA), nei linfomi l'utilizzo invece di omega 6 (LA,GLA)(9,10).

Negli animali d'affezione, soprattutto nel cane, la bibliografia sull'utilizzo di c-AGE in corso di neoplasie e tuttora scarsa.

Nel 1988 Williams utilizza un integrazione di GLA, LA e vitamina E come trattamento in due cani affetti da linfoma multicentrico.

In entrambi i casi registra una marcata regressione del tessuto canceroso dovuto alla necrosi delle cellule neoplastiche.

Il dosaggio usato è di 19,5 mg/kg/die di GLA e di 170 mg/kg/die di LA per circa 39 giorni (11).

Nel 1992 Iawamoto somministra 3 ml/kg di olio di cartamo (contenente 76% di LA) al giorno in 8 cani affetti da micosi fungoide (linfoma cutaneo).

In 6 di questi cani si assiste ad un netto miglioramento clinico, alla scomparsa del prurito e alla riduzione o scomparsa delle lesioni.

Anche in questo lavoro viene fatto riferimento agli effetti citotossici del LA e degli c-AGE nei confronti delle cellule tumorali.

Due riscontri di laboratorio vengono evidenziati: il primo riguarda la diminuzione dei valori prima e dopo il trattamento delle transaminasi epatiche, soprattutto la GOT; l'autore ipotizza che l'inibizione sull'attività della GOT possa essere un'importante meccanismo per il controllo tumorale dal momento che la GOT tumorale è un enzima fondamentale nella produzione di energia cellulare nelle cellule neoplastiche.

Il secondo riscontro riguarda il costante aumento del numero di leucociti.

Se questo dato venisse confermato l'utilizzo dell'olio di cartamo potrebbe essere utile come trattamento aggiuntivo alla chemioterapia convenzionale, in corso di linfoma cutaneo, la quale spesso volte viene limitata dalla presenza di leucopenia (12).

Nel 1999 Petersen conferma l'efficacia dell'olio di cartamo per il linfoma cutaneo: 2 cani affetti da micosi fungoide vengono trattati con integrazione di 3ml/kg due volte alla settimana di olio di cartamo ed in entrambi i casi si assiste ad un netto miglioramento clinico e mentre nel primo caso si ha una ricaduta dopo tre mesi e dopo 9 mesi viene effettuata l'eutanasia; il secondo caso dopo 15 mesi gode di buona salute senza nessun evidenza clinica della neoplasia (13).

Ogilvie nel 1995 e ancora nel 1999 sottolinea l'importanza dell'integrazione nella dieta degli omega 3 in cani affetti da neoplasie.

In modo particolare sostiene che gli omega 3 influiscono negativamente sulla crescita tumorale e che insieme all'arginina e i nucleotidi migliorano la funzione immunitaria, riducono il danno da radiazione della cute, migliorano la remissione ed il tempo di sopravvivenza.

Riassumendo gli acidi grassi essenziali omega 3 possono migliorare la qualità della vita dei pazienti con neoplasie (14,15).

Gli omega 6 sembrano indicati nelle neoplasie linfoidi (linfoma multicentrico, cutaneo) gli omega 3 nelle neoplasie mammarie ed epiteliali in generale (carcinomi).

La possibilità di utilizzare integrazioni di omega 3 fanno degli acidi grassi essenziali alcune tra le molecole più interessanti e più sicure nella terapia antitumorale sia nell'uomo sia negli animali d'affezione

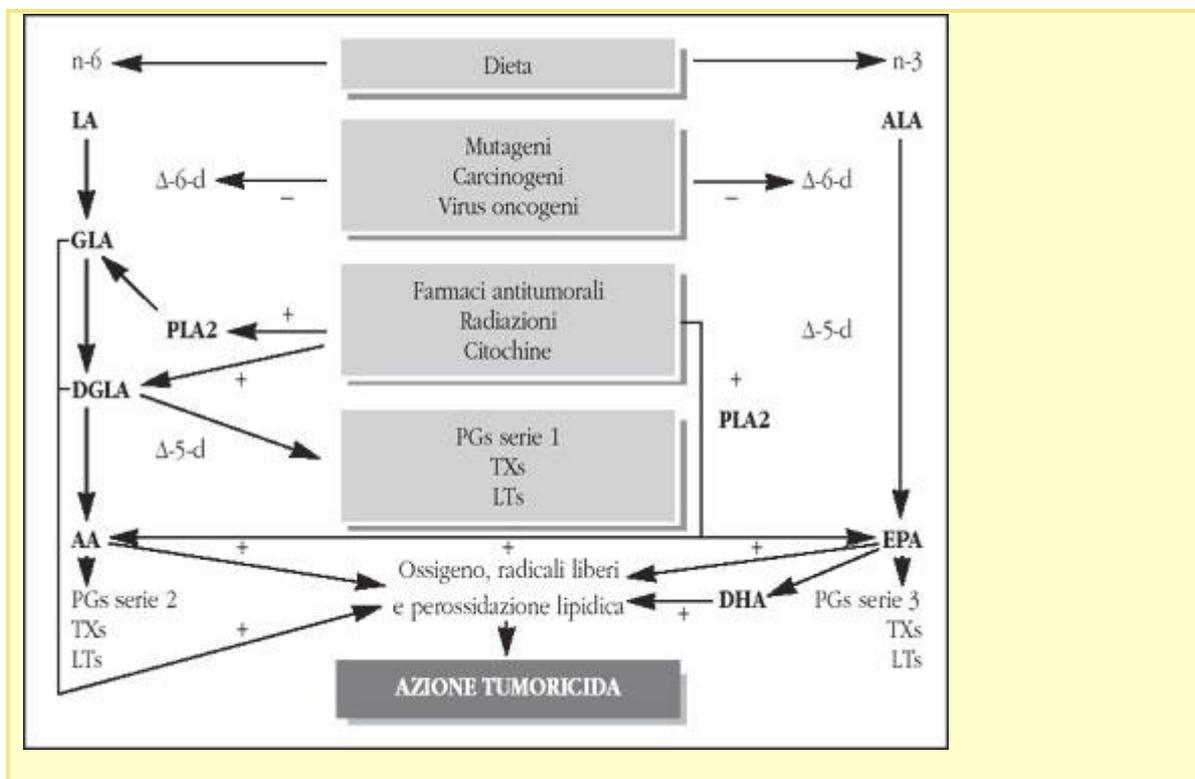
### **Quali c-AGE utilizzare nelle neoplasie del cane e del gatto**

Molti altri studi sia in vitro sia in vivo devono ancora essere effettuati prima di avere delle certezze sull'utilizzo e la reale efficacia degli c-AGE nel cane e nel gatto.

Le indicazioni derivanti dalla medicina umana sono molto promettenti.

Gli omega 6 sembrano indicati nelle neoplasie linfoidi (linfoma multicentrico, cutaneo) mentre gli omega 3 nelle neoplasie mammarie ed epiteliali in generale (carcinomi).

La possibilità di utilizzare integrazioni di omega 3 per prevenire e/o superare casi di chemio-resistenza oltre a migliorare le condizioni generali del paziente fanno degli acidi grassi essenziali alcune tra le molecole più interessanti e più sicure nella terapia anti-tumorale sia nell'uomo sia negli animali d'affezione.



Schema del metabolismo degli c-AGE e le loro relazioni con l'azione citotossica degli agenti chemioterapeutici (da Das; Asia Pacific J Pharmacol 1991)

## BIBLIOGRAFIA:

- 1) Jaffe B.M.: **Prostaglandine and Cancer: an update** (1974) Prostaglandine 6, 453-465.
- 2) Das U.N. et al.: **Gamma-linolenic acid, arachidonic acid and eicosapentaenoic acid as potential anticancer drugs** (1990) Nutrition 6, 429-434.
- 3) Booyens et coll.: **Some effects of the EFAs and of their metabolites GLA, AA, EPA, DHA and of PGs A1 and E1 on the proliferation of human osteogenic sarcoma cells in culture** (1984) Prostaglandins Leukotrienes and Medicine 15, 15-33.
- 4) Bougnoux P. et coll.: **Polyunsaturated fatty acids and breast cancer** (1999) Lipids 34, 599.
- 5) Bougnoux P. et coll.: **Enhancement of doxorubicin efficacy by DHA in presence of prooxidants in the human breast cancer cell line MDA-MD-231** (1997), Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res 38, A4014.
- 6) Bougnoux P.: **N-3 polyunsaturated fatty acids and cancer** (1999) Curr Opin Clin Nutr Metab Car 2 (2), 121-6.
- 7) Das U.N. et al.: **Cis-unsaturated fatty acids as potential anti-mutagenic, tumoricidal and anti-metastatic agents** (1992) Asia Pacific J Pharmacol 7, 305-27.
- 8) Begin M.E. et coll.: **Selective killing of human cancer cells by polyunsaturated fatty acids** (1985) Prostaglandins Leukotrienes Med 19, 177-86.
- 9) Das U.N.: **GLA and Glioma in Gamma-linolenic acid Metabolism and its roles in nutrition and medicine** (1996) Yung-Sheng Huang and David E. Mills ed. 285.
- 10) Chajes V. et coll.: **Influence of n-3 fatty acids on the growth of human breast cancer cells in vitro: relationship to peroxides and vitamin E** (1995) Breast Cancer Research and Treatment 34, 199-212.
- 11) Williams J.H.: **The use of gamma linolenic acid, linoleic acid and natural vitamin E for the treatment of multicentric lymphoma in two dogs** (1988) J South Afri Vet Assoc 59, 3,141-4.
- 12) Iawamoto K.S. et coll.: **Linoleate produces remission in canine mycosis fungoides** (1992) Cancer Letters 64, 17-22.
- 13) Petersen A., Wood S., Rosser E., (1999), **The use of safflower oil for the treatment of mycosis fungoides in two dogs**, 15th Proceedings of AAVD/ACVD, Maui Hawaii, 49-50.
- 14) Ogilvie G.K., Moore A.S.: **Nutritional support. In Managing the veterinary cancer patient: a practice manual** (1995) Trenton VLS ed. 124-7.
- 15) Ogilvie G.K.: **Neoplasie** (1999) in Le neoplasia nel cane. Hill's Pet Nutrition Inc., 70.