

DIETA, INFIAMMAZIONE E CANCRO: IL RUOLO CHIAVE DEL TESSUTO ADIPOSO

Manuela Del Cornò, Gloria Donninelli, Sandra Gessani

Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Tessuto adiposo: caratteristiche e funzioni

Il Tessuto Adiposo (TA) è una varietà di tessuto connettivo costituito da cellule disperse in un'abbondante matrice extracellulare, tenute blandamente insieme da un'impalcatura di fibre di collagene e circondate da vasi sanguigni e nervi (1). Gli adipociti rappresentano circa il 30% del contenuto cellulare del TA. Nel telaio di supporto, insieme alla frazione stromo-vascolare, sono presenti cellule mesenchimali, fibroblasti, preadipociti, cellule endoteliali e del sistema immunitario. Negli individui normopeso il TA rappresenta circa il 20% del peso totale, ma può arrivare al 50% in individui obesi.

Questo tessuto è suddiviso in due tipi principali, il TA bianco e il TA bruno. Gli adipociti presenti nelle due diverse tipologie condividono l'importante funzione di stoccaggio e mobilizzazione dei lipidi ma differiscono per diversi aspetti morfologici e funzionali (Tabella 1).

Tabella 1. Principali differenze morfologiche e funzionali del tessuto adiposo bianco e bruno

Proprietà	Tessuto adiposo bianco	Tessuto adiposo bruno
Funzione principale	Riserva energetica	Termogenesi
Distribuzione	Estesa	Limitata
Vascolarizzazione	Scarsa	Estesa
Gocce lipidiche	Uniloculari	Multiloculari
Metabolismo acidi grassi	Rilascio acidi grassi	Beta-Ossidazione
Mitocondri	Scarsi	Numerosi
Termogenina	Assente	Presente

Nella specie umana, il TA bruno è principalmente rappresentato nel neonato ed è specializzato nella produzione di calore, mentre il TA bianco predomina nell'adulto e ha come funzioni principali quella meccanica di protezione degli organi interni, termoisolante e di riserva energetica.

Per molto tempo il TA è stato considerato come un tessuto meramente deputato all'accumulo e rilascio di acidi grassi in risposta ai bisogni energetici dell'organismo, e dotato di scarsa attività metabolica. Nell'ultimo decennio, gli studi riguardanti il TA, in particolare quello bianco, hanno subito un forte impulso a causa del notevole incremento dell'obesità a livello mondiale sia nell'età adulta che infantile, rendendo quindi necessaria una maggiore comprensione delle sue funzioni. I risultati di questi studi hanno permesso una nuova definizione del TA per cui si è passati dal concetto di organo metabolicamente inerte al concetto di organo complesso metabolicamente attivo che svolge importanti funzioni immunologiche, endocrine e rigenerative (2).

Il TA è oggi considerato l'organo endocrino più grande del corpo in grado di secernere più di 50 molecole diverse, collettivamente chiamate adipochine. Le adipochine sono una classe di proteine, estremamente eterogenee per struttura e funzione, coinvolte in vari processi fisiologici e patologici, secrete non soltanto dagli adipociti, ma anche dalle cellule stromo-vascolari e del sistema immunitario che compongono il tessuto. In base alla localizzazione nei vari distretti dell'organismo, il TA bianco può essere inoltre classificato in sottocutaneo (al di sotto della pelle) o viscerale (intorno agli organi interni), cui corrispondono funzioni energetiche, attività di immagazzinamento e rilascio di acidi grassi, attività metabolica e secretoria diverse (3) (Tabella 2). Le differenze non sono solo quantitative ma riguardano anche la qualità dei prodotti secreti. Nel TA viscerale gli adipociti sono caratterizzati da maggiori dimensioni e stabiliscono una relazione più stretta con il sistema immunitario, mentre rispondono meno agli ormoni quali ad esempio l'insulina e i glucocorticoidi. Non è sorprendente, quindi, che l'accumulo del TA viscerale, più che del sottocutaneo, rappresenti un fattore di rischio per diverse patologie associate all'obesità (4).

Tabella 2. Caratteristiche del tessuto adiposo bianco (TA viscerale e sottocutaneo)

Proprietà	TA viscerale	TA sottocutaneo
Attività metabolica	Alta	Bassa
Attività secretoria	Alta	Bassa
Prodotti secretori principali	Adiponectina, Angiotensina, PAI	Leptina
Tipologia adipociti	Grandi	Piccoli
Correlazione con insulino-resistenza	Positiva	Negativa
Risposta ormonale (insulina, glucocorticoidi)	Bassa	Alta
Infiltrato leucocitario	Abbondante	Scarso

Tessuto adiposo e infiammazione

Il termine 'infiammazione' racchiude in sé una varietà di processi fisiologici e patologici volti al mantenimento dell'omeostasi, indipendentemente dalla causa che la provoca. Il concetto tradizionale dell'infiammazione come una reazione a un assalto microbico o danno tissutale è stato nel corso degli ultimi anni espanso e rivisto per riuscire a spiegare tutti quei tipi di infiammazione osservabili in condizioni di rottura dell'omeostasi. È adesso nota l'esistenza di una risposta infiammatoria sterile di basso grado, persistente in tessuti metabolicamente attivi quali il TA, fegato, pancreas, muscolo e cervello, denominata "meta-infiammazione" (5). Le cellule del sistema immunitario hanno un ruolo importante nell'insorgenza/mantenimento di questa risposta infiammatoria, parte integrante della progressione di malattie metaboliche, neurodegenerative e cardiovascolari. All'interno del TA sono rappresentate tutte le popolazioni cellulari appartenenti al sistema immunitario (6) e numerosi studi condotti sia in modelli animali che nell'uomo hanno evidenziato come l'eccessivo accumulo di grasso determini cambiamenti molto profondi nella tipologia di cellule immuni presenti nel TA viscerale. Nella condizione di normopeso nel TA sono abbondanti le popolazioni con attività anti-infiammatoria (macrofagi M2, linfociti Th2, eosinofili, cellule T regolatorie), che attraverso la produzione di fattori inibitori tengono sotto controllo le cellule effettrici dell'infiammazione, mentre sono poco rappresentati i tipi cellulari con proprietà pro-infiammatorie (macrofagi M1, linfociti Th1) responsabili del rilascio di citochine/chemochine che promuovono l'infiammazione. Viceversa, l'obesità determina un cambiamento nel fenotipo e nel numero delle cellule immunitarie verso una risposta infiammatoria tipica M1/Th1 (Figura 1) (7).

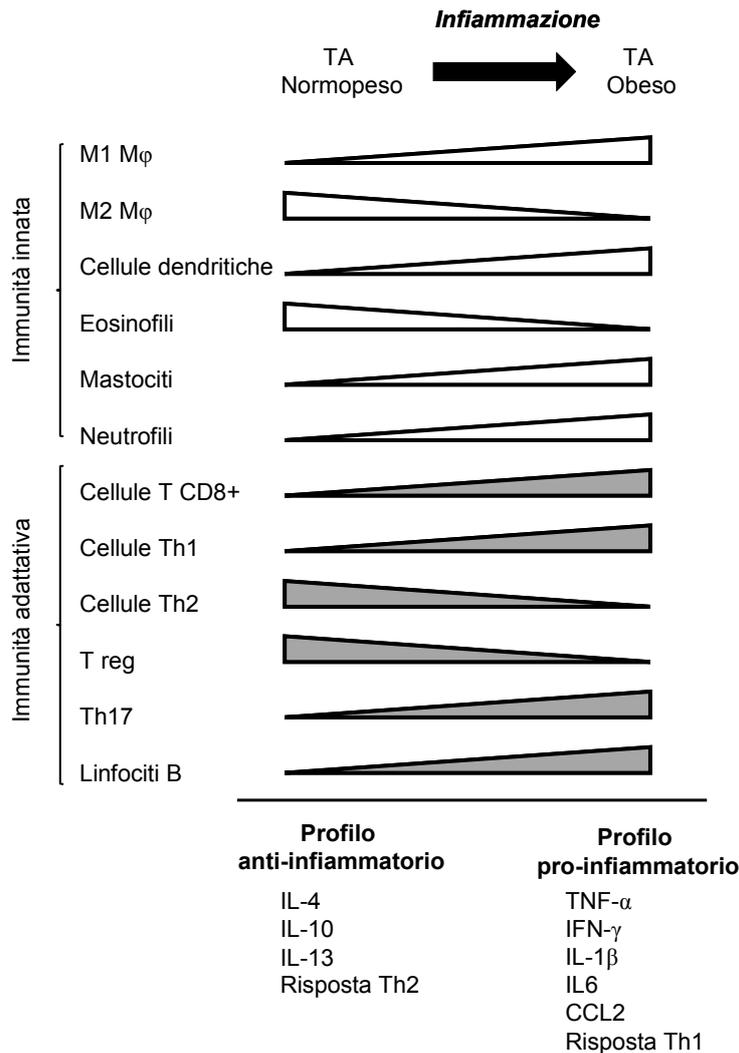


Figura 1. Cellule immuni residenti nel tessuto adiposo e loro alterazioni nell'obesità

Inflammation e obesità: ruolo della dieta

L'obesità, manifestazione fenotipica di un accumulo anormale di grasso nel TA, è oggi considerata una malattia infiammatoria cronica, caratterizzata da un basso grado d'infiammazione sistemica e risultato di risposte immunitarie alterate (8). Il ruolo emergente dell'infiammazione cronica nelle principali malattie degenerative della società moderna ha stimolato un'intensa attività di ricerca sull'influenza della nutrizione e dei profili dietetici sull'indice infiammatorio. La scoperta delle interazioni tra l'adipocita e le cellule del sistema immunitario, dell'infiammazione come processo chiave in obesità e nelle patologie ad essa correlate, ha fatto sì che ci si ponesse una domanda molto importante, cioè se la dieta può influenzare l'infiammazione del TA. Ciò ha stimolato lo sviluppo di diversi studi volti a definire

se l'assunzione di determinati alimenti o categorie di cibo potesse modificare *marker* di infiammazione sistemici quali la proteina C reattiva, l'interleuchina 6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α). I risultati di questi studi mostrano che sebbene la composizione della dieta abbia un effetto modesto sui livelli di espressione di singole molecole infiammatorie, influenza significativamente l'insorgenza dell'infiammazione cronica di basso grado. Evidenze sperimentali indicano come ad esempio l'assunzione di fibre, magnesio, acidi grassi polinsaturi $\omega 3$ e monoinsaturi, flavonoidi e carotenoidi, sia associata con bassi livelli di *marker* infiammatori nel siero, mentre acidi grassi saturi, un rapporto di acidi grassi $\omega 6/\omega 3$ alto e un elevato consumo di carboidrati semplici siano associati con l'infiammazione sistemica (9). Di conseguenza, l'utilizzo di "cibo funzionale", ovvero di nutrienti specifici o componenti bioattivi del cibo capaci di influenzare beneficamente una o più funzioni dell'organismo, è oggi oggetto di intense ricerche per il potenziale terapeutico o come forma di medicina preventiva (10). In particolare alcuni composti, quali ad esempio i polifenoli, sono in grado di modulare efficientemente, in diverse condizioni sperimentali, vie metaboliche di malattie croniche, e gli equilibri di processi quali l'infiammazione, l'apoptosi, lo stress ossidativo e di interferire con l'espressione genica (11). Appare quindi chiaro che ogni tentativo di definire una dieta ottimale per la salute deve considerare l'impatto di questa sull'infiammazione sistemica, risultato dell'adiposità viscerale e degli effetti diretti e indiretti di nutrienti sui componenti stessi della risposta infiammatoria.

Obesità come fattore di rischio tumorale

Studi estensivi sui fattori di rischio legati all'insorgenza del cancro hanno dimostrato che i fattori genetici contribuiscono solo per il 5% dei tumori, mentre il restante 95% è attribuibile a cause ambientali (12), dagli stimoli esterni agli stili di vita. Di conseguenza, interventi sull'ambiente, specialmente quelli legati a comportamenti individuali di abuso di sostanze quale il fumo e l'alcol, la scarsa attività fisica e diete inadeguate, possono influenzare il rischio di sviluppare tumori (13).

L'importanza di una sana alimentazione nella prevenzione del cancro è ormai accertata. L'*American Institute for Cancer Research* ha calcolato che le cattive abitudini alimentari sono responsabili di circa il 30% dei tumori nei Paesi occidentali, facendo della dieta una delle principali cause prevenibili delle malattie neoplastiche, seconda solo al tabacco (14). In alcuni casi ciò dipende dalla presenza in alcuni cibi di sostanze che favoriscono lo sviluppo della malattia (nitriti e nitrati, aflatossine, grassi e proteine animali, ecc.). Tra le neoplasie che risentono di più della quantità e della qualità dei cibi ci sono ovviamente i tumori dell'apparato gastrointestinale, e in particolare quelli dell'esofago, dello stomaco e del colon-retto. Gli studi più recenti hanno però messo in evidenza che l'azione del cibo sul rischio di sviluppare neoplasie è molto più estesa: il tipo di alimentazione influisce infatti sullo stato di infiammazione, che può predisporre a ogni forma di cancro, e sull'equilibrio ormonale, che può favorire od ostacolare lo sviluppo dei tumori della sfera genitale sia femminile che maschile (15). Il legame tra infiammazione e cancro è stato notato per la prima volta come associazione tra malattie infiammatorie e aumentato rischio di sviluppare tumori in quell'organo. La presenza di infiammazione cronica, quale si manifesta nell'obesità, rappresenta quindi un fattore di rischio importante per le malattie neoplastiche (16). L'eccesso di TA, infatti, produce citochine infiammatorie, fattori di crescita e ormoni, aumenta il danno ossidativo e direttamente altera l'espressione genica, tutti meccanismi che possono contribuire allo sviluppo tumorale. In particolare, dati aggiornati del *World Cancer Research Fund* dimostrano come l'eccesso di grasso corporeo, misurato come indice di massa corporea, è legato a un aumentato rischio di

sviluppare 9 diverse tipologie neoplastiche quali il tumore mammario in donne in post-menopausa, colon-rettale, ovarico, endometriale, pancreatico, epatico, esofageo, prostatico e della cistifellea. I meccanismi che portano a una maggiore incidenza di questi tumori in individui obesi sono molteplici e riconducibili in gran parte alla produzione deregolata di fattori pro-infiammatori e ormoni, alterazioni della risposta immune e del metabolismo del glucosio osservabili nell'obesità (17).

Conclusioni

Le condizioni di diffuso benessere della società occidentale hanno fatto emergere nuovi e preoccupanti problemi per la salute umana, quali il sovrappeso e l'obesità che hanno assunto le dimensioni di una vera e propria pandemia. Tale condizione predispone a un maggior rischio di sviluppare neoplasie ed è alla base di numerosi stati patologici obesità-associati, nei quali lo stato infiammatorio cronico gioca un ruolo importante. Nonostante i meccanismi molecolari alla base dell'aumento del rischio di cancro nell'obesità non siano ancora del tutto chiari, è evidente il ruolo chiave e dinamico degli adipociti e delle loro interazioni con il sistema immunitario nel TA viscerale. Una migliore comprensione di queste interazioni potrà fornire una base importante per la programmazione di strategie preventive e terapeutiche più efficaci e volte a ridurre, in una popolazione mondiale sempre più obesa, il rischio del cancro e la conseguente mortalità. Le recenti acquisizioni sulle potenzialità preventive e terapeutiche di specifici profili dietetici o componenti del cibo in diverse patologie, così come sulla loro capacità di modulare lo stato infiammatorio, hanno aperto nuove prospettive per lo sviluppo di strategie nutrizionali volte a mantenere il giusto tono infiammatorio e prevenire lo sviluppo di malattie croniche infiammazione-mediate. A tale riguardo è importante sottolineare che l'impatto complessivo, positivo o negativo, della dieta non si basa soltanto su nutrienti isolati quanto piuttosto su profili dietetici, poiché i componenti bioattivi del cibo sono generalmente assunti allo stesso tempo e possono agire in sinergia. Pertanto, è oggi chiara la necessità di modelli di studio volti a caratterizzare i profili dietetici "salutari" capaci di ridurre l'accumulo di grasso e di fornire il giusto apporto di componenti attivi per il mantenimento dell'organismo in uno stato di omeostasi immunologica e per prevenire la meta-infiammazione.

Bibliografia

1. Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? *Nat Rev Cardiol* 2012;9(12):689-702.
2. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-56.
3. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010;11(1):11-8.
4. Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 2006;27(5):449-67.
5. Sharma P. Inflammation and the metabolic syndrome. *Indian J Clin Biochem.* 2011;26(4):317-8.
6. Exley MA, Hand L, O'Shea D, Lynch L. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. *J Endocrinol* 2014;223(2):R41-8.
7. Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(8):407-15.

8. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013;2013:139239.
9. Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, inflammation and diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013;16(3):143-52.
10. Rosa FT, Zulet MA, Marchini JS, Martinez JA. Bioactive compounds with effects on inflammation markers in humans. *Int J Food Sci Nutr* 2012;63(6):749-65.
11. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, Bapat P, Kwun I, Shen CL. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem* 2014;25(1):1-18.
12. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008;25(9):2097-116.
13. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet* 2014;383(9916):549-57.
14. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008;67(3):253-6.
15. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol* 2012;22(1):33-40.
16. Ramos-Nino ME. The role of chronic inflammation in obesity-associated cancers. *ISRN Oncol* 2013;2013:697521.
17. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(8):455-65.