

Il ruolo della morfina nella crescita tumorale e nell'angiogenesi

Bimonte S. ¹; Barbieri A. ¹; Rea D. ¹; Palma G. ¹; Luciano A. ¹; Di Napoli D. ¹; Di Palo A. ¹; D'Urso E. ¹; Petta S.R. ¹; Esposito G. ²; Russo G. ²; Cuomo A. ²; Arra C. ¹

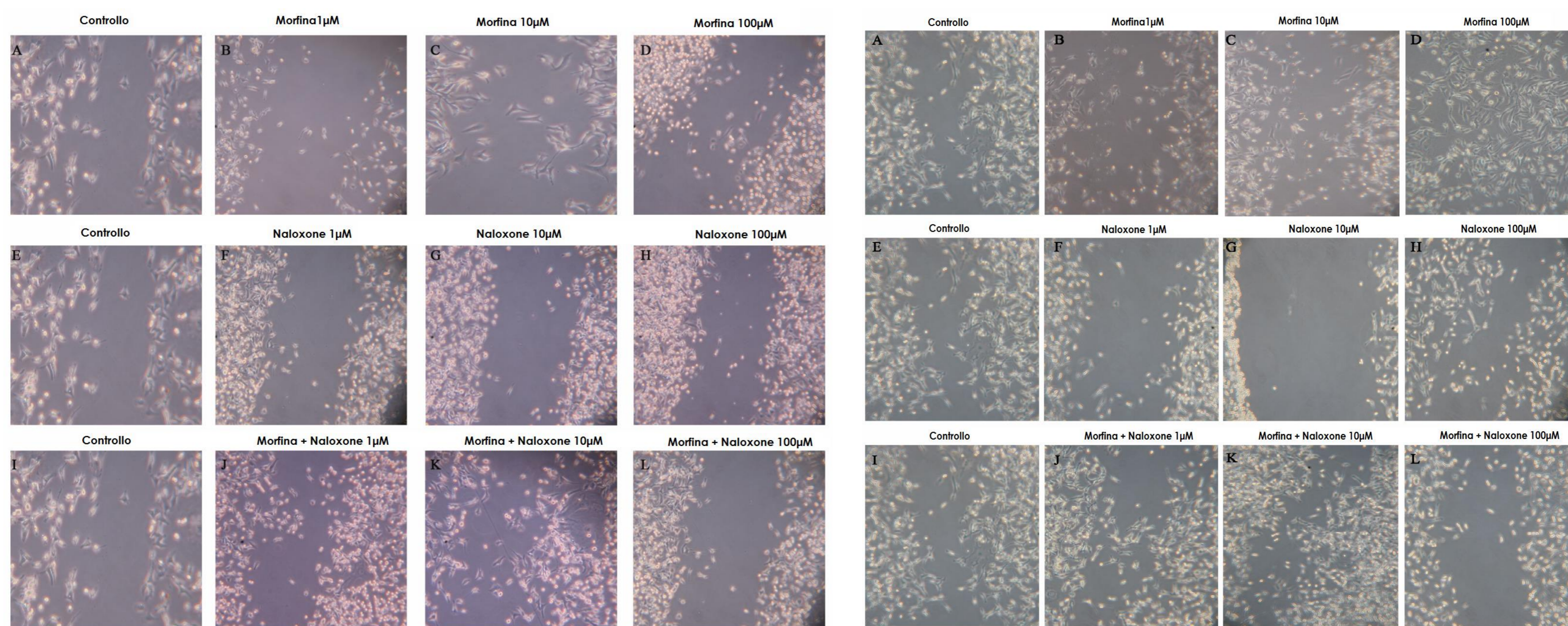
¹ S.S.D. Sperimentazione Animale, Istituto Nazionale dei Tumori - IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli, Italia;

² S.C. Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica, Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli, Italia.

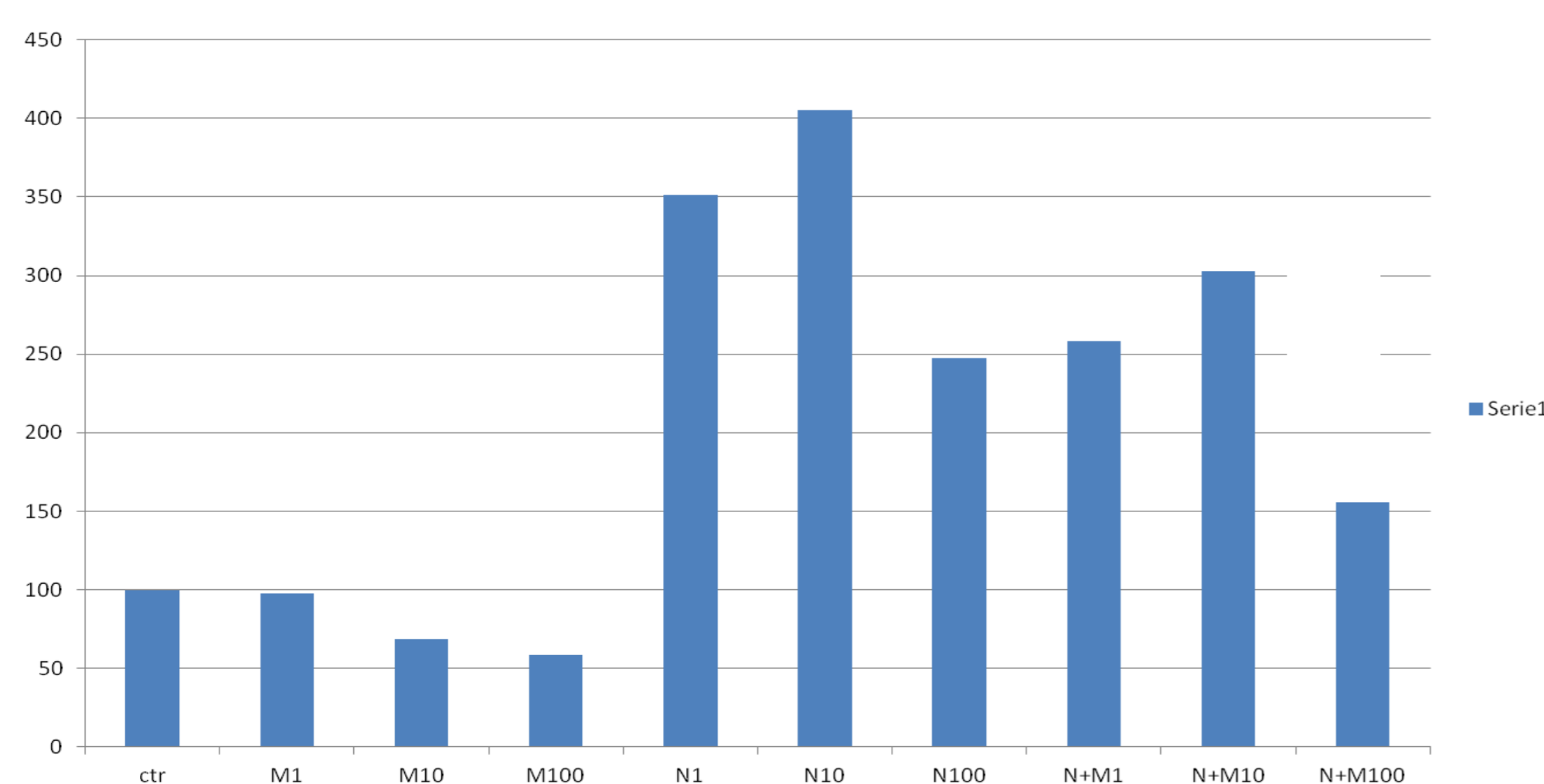
Autore corrispondente: Sabrina Bimonte mail:s.bimonte@istitutotumori.na.it

Introduzione

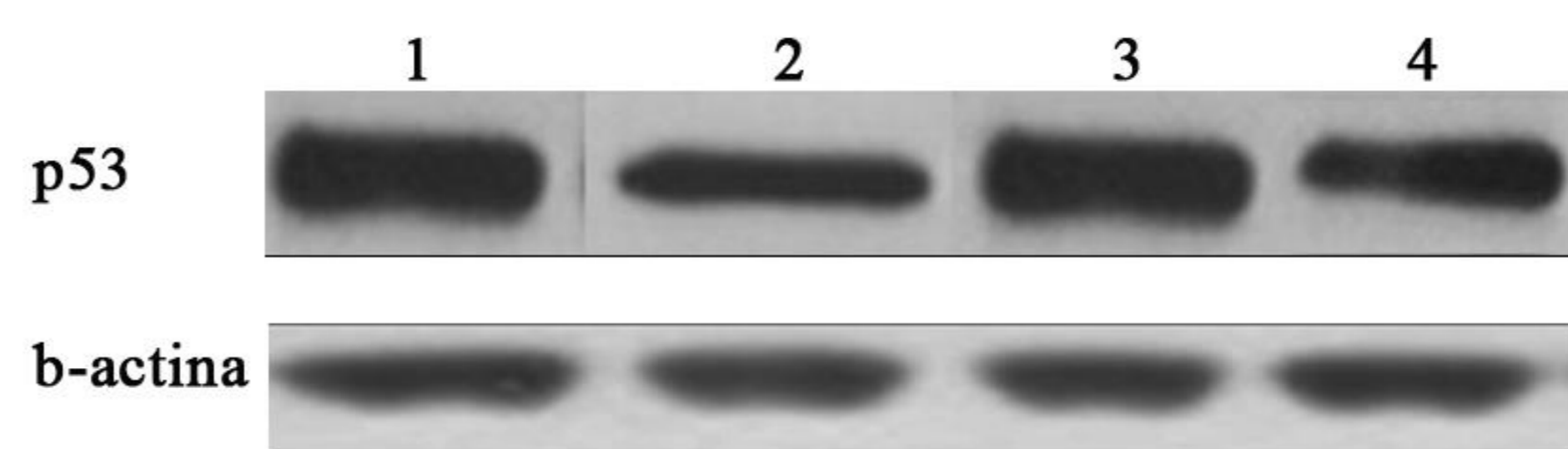
La morfina è considerato il farmaco d'elezione per il trattamento del dolore cronico ed oncologico. L'angiogenesi è una tappa critica per la progressione tumorale, dalla fase quiescente a quella maligna. La morfina è comunemente utilizzata per trattare il dolore causato dal cancro, ma i suoi effetti sull'angiogenesi e sulla crescita tumorale restano ancora controversi. Allo scopo di delucidare il ruolo della morfina nella crescita e nell'angiogenesi tumorale, abbiamo svolto studi *in vitro* utilizzando linee cellulari di cancro mammario MDA.MB231. I dati ottenuti da tali studi, effettuati con somministrazioni a differenti concentrazioni di morfina e naloxone (1-100 uM in singolo e combinato), hanno dimostrato che la morfina aumenta i livelli di angiogenesi e proliferazione tumorale e diminuisce la morte cellulare in maniera dose e tempo dipendente. L'uso clinico della morfina potrebbe essere potenzialmente nocivo in pazienti con cancro angiogenesi-dipendente.



La morfina stimola la proliferazione in cellule MDA. Saggio di proliferazione cellulare su cellule MDA.MB231 incubate con: a,e,i) mezzo di *controllo*; b) morfina 1 μm; c) morfina 10 μm; d) morfina 100 μm; f) naloxone 1 μm; g) naloxone 10 μm; h) naloxone 100 μm; j) morfina + naloxone 1 μm; k) morfina + naloxone 10 μm; l) morfina + naloxone 100 μm. I tassi di migrazione cellulare sono stati quantitativamente valutati contando il numero di cellule lungo il taglio a 0, 24 e 48 h dopo l'induzione della ferita. La morfina aumenta la proliferazione delle cellule a 48 h rispetto alle cellule trattate nelle diverse condizioni.



MTT assay su cellule MDA.MB231. La crescita cellulare è ridotta nelle cellule MDA trattate con differenti concentrazioni di morfina (1, 10 e 100 μm) rispetto ai controlli.



Espressione di p53 in cellule MDA.MB231. Analisi dell'espressione della proteina umana p53 in cellule MDA.MB231 non trattate (1); trattate con morfina (2); trattate con naloxone (3); trattate con morfina e naloxone (4). I livelli di espressione di p53 risultano ridotti nelle cellule trattate con la sola morfina, rispetto a quelle di controllo e trattate con il solo naloxone e con il combinato. L'anticorpo Anti-β actina è stato usato come controllo dell'esperimento.

Conclusioni

La morfina è utilizzata per trattare il dolore in diverse condizioni cliniche, compreso il cancro.

La morfina, in concentrazioni simili a quelle osservate nel sangue di pazienti, stimola l'angiogenesi *in vitro* e *in vivo*.

L'uso clinico della morfina potrebbe essere potenzialmente nocivo in pazienti con cancro angiogenesi-dipendente.