

Titolo: "Il triangolo magico nei disturbi orali potenzialmente maligni: vitamina D, il recettore della vitamina D e malignità - The Magic Triangle in Oral Potentially Malignant Disorders: Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Malignancy

Codice: VID001

Autore: Khamis et al.

Data: 2023

Rivista: *International Journal of Molecular Science* 24(20), 15058

Argomento: vitamina D

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242015058>

URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/20/15058>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2024/11/21/vid001-khamis-et-al-2023/>

Parole chiave: Vitamina D; recettore Vitamina D; disturbi orali potenzialmente maligni (OPMD); carcinoma a cellule squamose (SCC); premalignità; lesioni orali

Tumore: tumori del cavo orale

Traduzione: totale&fedele

Punti di interesse: La vitamina D (VitD) e il suo recettore (VDR) sono stati ampiamente studiati per i loro potenziali contributi alla prevenzione e alla gestione terapeutica di varie malattie e condizioni neoplastiche, tra cui il cancro orale. La VitD è classificata come un pre-ormone circolante e il calcitriolo è la sua forma attiva e un potente ligando dei recettori della VitD (VDR). La VitD ha funzioni fisiologiche cruciali nel corpo umano: regola i livelli di calcio e fosforo, aiuta nell'assorbimento di questi minerali dall'intestino, riduce la loro escrezione dai reni e regola il turnover osseo. Ma gli effetti biologici del calcitriolo non si limitano all'osso. Il calcitriolo, legato dalla proteina legante la vitamina D (DBP) viene diretta ad altri tessuti bersaglio VDR-positivi, come l'intestino, la ghiandola paratiroidea e altri. Funziona in modo genomico o non genomico, agendo o non agendo sul DNA (regolatore trascrizione genica). La vitamina D regola una serie di meccanismi di difesa dell'ospite, tra cui l'autofagia, l'apoptosi, la differenziazione cellulare, il rilascio di citochine e chemiochine che promuovono l'infiammazione, regola lo stress ossidativo. La carenza di VitD è associata a gravità e incidenza di infezioni, malattie infiammatorie, salute mentale, metabolismo, invecchiamento, risposte immunologiche, carcinogenesi e prognosi del cancro.

Il corpo umano ottiene la VitD principalmente da due fonti: fonti non dietetiche (esposizione alla luce solare) e fonti dietetiche da cibo e/o integratori. Pesci grassi (come salmone, aringa, tonno e sgombro), uova, manzo e latticini sono alimenti ricchi di VitD, tuttavia, tali cibi non vengono consumati adeguatamente in tutto il mondo per coprire il fabbisogno di VitD del corpo umano, con conseguente ipovitaminosi. La carenza di vitamina D ha un'elevata prevalenza in tutto il mondo. In Europa, il 13,0% e il 40,4% della popolazione generale presenta rispettivamente carenza e insufficienza di vitamina D. Circa il 41% degli adulti negli Stati Uniti è carente di VitD. La carenza di VitD è prevalente negli individui più anziani a causa della diminuzione correlata all'età della capacità della pelle di sintetizzare la VitD e del minore apporto alimentare. Secondo gli studi, l'incidenza dell'insufficienza in questa popolazione potrebbe essere pari al 70-80% in alcune aree. Nel corso dei decenni precedenti, la carenza di VitD è stata correlata all'aumento della mortalità per tutte le cause, alle malattie infiammatorie acute e croniche, a diverse malattie autoimmuni e al cancro. Studi osservazionali suggeriscono correlazioni tra carenza di VitD e rischio di cancro più elevato, prognosi peggiore e tassi di mortalità più elevati. È stato dimostrato che dosi elevate di calcitriolo possono ridurre il tasso di proliferazione delle cellule tumorali. Il calcitriolo esercita molteplici effetti sulle cellule tumorali legandosi al VDR: ha un'azione antimetastatica, antiproliferativa, pro-differenziante, angiogenica, apoptotica e pro-autofagica. L'attività

antiproliferativa comporta l'arresto del ciclo cellulare nella fase G0/G1, l'induzione della differenziazione e la promozione dell'apoptosi.

Gli OPMD (disturbi orali potenzialmente maligni) sono un gruppo di disturbi che colpiscono la mucosa orale e sono caratterizzati da una proliferazione cellulare aberrante. Sono considerati uno stadio premaligno, e se non trattati o monitorati, possono svilupparsi in cancro orale. I dati riguardanti il ruolo di VitD/VDR nel cancro della testa e del collo (HNC) rimangono limitati. I risultati degli studi che esaminano gli effetti dei livelli di VitD e/o dell'integrazione sui risultati dei pazienti con HNC sono controversi. Alcuni hanno mostrato risultati significativi, e altri non sono riusciti a mostrare una correlazione significativa. Degno di nota è che la maggior parte di questi studi si è concentrata sullo stato o sull'integrazione di VitD o sull'espressione / polimorfismo di VDR senza esaminare entrambi simultaneamente nello stesso paziente e correlarli tra loro. Va notato che VitD e VDR sono strettamente interconnessi, con VitD necessaria per l'attivazione di VDR e VDR necessaria affinché VitD eserciti i suoi effetti sui processi cellulari. Sebbene questi fattori possano influenzare in modo indipendente gli esiti dei pazienti con OPMD e SCC, la letteratura attuale non contiene indagini sulla loro interazione.

L'efficacia della VitD nello sviluppo e nel trattamento di OPMD e HNSCC rimane poco chiara a causa dei dati limitati e inconcludenti disponibili. Studi sull'incidenza di insufficienza di VitD in persone con OPMD hanno trovato una correlazione tra bassi livelli di VitD e sviluppo di queste lesioni orali. La carenza di VitD è diffusa tra coloro a cui è stata diagnosticata una OPMD dovuta per un'esposizione solare insufficiente, un'assunzione inadeguata e problemi medici che interferiscono con il suo metabolismo. E' probabile quindi un ruolo della carenza di VitD nella trasformazione maligna di questi disturbi, legato alle seguenti proprietà della VitD:

- 1) proprietà immunomodulatorie influenzando sia il sistema immunitario innato che quello adattativo. La carenza di VitD diminuisce la funzione immunologica e aumenta la suscettibilità all'infiammazione cronica, incoraggiando l'insorgenza o la progressione dei disturbi della mucosa orale
- 2) proprietà antiinfiammatorie. La VitD inibisce la produzione di citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) e promuove la produzione di citochine antinfiammatorie come l'interleuchina-10 (IL-10)
- 3) proprietà antiproliferative. La Vit D regola la proliferazione cellulare, la differenziazione cellulare e l'apoptosi
- 4) proprietà epigenetiche. La Vit D regola l'espressione genica attraverso meccanismi epigenetici, perché influenza i modelli di metilazione del DNA e le modifiche degli istoni, che a loro volta possono influenzare l'espressione genica nello sviluppo e nella progressione del cancro.

Una corretta differenziazione cellulare e l'apoptosi sono essenziali per mantenere l'integrità dei tessuti e prevenire l'accumulo di cellule anomale che possono portare al cancro orale. La VitD promuove la differenziazione cellulare, favorendo un fenotipo più maturo e specializzato, induce l'apoptosi nelle cellule con DNA danneggiato o altre anomalie, aiutando a prevenire la progressione degli OPMD in cancro orale. Il collegamento tra insufficienza di VitD e OPMD sta diventando sempre più riconosciuto, e sono necessari ulteriori studi per stabilire una relazione causale e definire il ruolo appropriato dell'integrazione di VitD nella prevenzione o nel trattamento di queste lesioni, comprendere i meccanismi molecolari con i quali la vitD esercita le sue varie azioni. La prevalenza di carenza di VitD nelle persone con OPMD sottolinea la necessità di correggere questa carenza nutrizionale, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza e migliorare la prognosi delle malattie orali.

Traduzione articolo

Riassunto

Gli OPMD (disturbi orali potenzialmente maligni) sono un gruppo di disturbi che colpiscono la mucosa orale e sono caratterizzati da una proliferazione cellulare aberrante e da un rischio più elevato di trasformazione maligna. La vitamina D (VitD) e il suo recettore (VDR) sono stati ampiamente studiati per i loro potenziali contributi alla prevenzione e alla gestione terapeutica di varie malattie e condizioni neoplastiche, tra cui il cancro orale. Studi osservazionali suggeriscono correlazioni tra carenza di VitD e rischio di cancro più elevato, prognosi peggiore e tassi di mortalità più elevati. È interessante notare che i dati emergenti suggeriscono anche un collegamento tra insufficienza di VitD e insorgenza o progressione degli OPMD. Comprendere il ruolo dell'asse VitD-VDR non solo nei tumori orali accertati ma anche negli OPMD potrebbe quindi consentire la diagnosi precoce e la prevenzione della trasformazione maligna. Con questo articolo, vogliamo fornire una panoramica delle attuali conoscenze sugli OPMD e sulla VitD e indagare la loro potenziale associazione e le ramificazioni per la gestione clinica degli OPMD.

1. Disturbi orali potenzialmente maligni

I disturbi orali potenzialmente maligni (OPMD) sono un gruppo di condizioni caratterizzate da cambiamenti anomali nella mucosa orale che hanno il potenziale di progredire in cancro orale. Questi disturbi sono considerati uno stadio premaligno, il che significa che se non trattati o non monitorati, possono svilupparsi in cancro orale [1]. Il sistema di classificazione più recente per gli OPMD è stato proposto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2017. Questo sistema di classificazione categorizza gli OPMD in base al loro aspetto clinico, alle caratteristiche istologiche e al rischio di progressione in cancro orale [2] (Figura 1). Le principali categorie di OPMD secondo la classificazione OMS sono lichen planus orale (OLP), leucoplachia, leucoplachia verrucosa proliferativa (PVL), eritroplachia (EP), eritroleucoplachia (ELP), fibrosi sottomucosa orale (OSF), cheratosi attinica (AK), lesioni palatali nei fumatori inversi, lupus eritematoso orale (OLE) e discheratosi congenita (DKC) [3].

1.1. Lichen planus orale (OLP)

Il lichen planus orale (OLP) è clinicamente caratterizzato da chiazze reticolari bianche bilaterali sulla mucosa buccale, sulla lingua, sul labbro e sulle gengive. Nonostante sia una frequente condizione non infettiva della cavità orale, la causa effettiva dell'OLP è ancora sconosciuta. L'OLP deve essere diagnosticato in base a caratteristiche sia cliniche che istologiche. Per diagnosticare il lichen planus vengono utilizzati criteri clinici e istologici specifici [4]. La comparsa di lesioni bianche simmetriche e bilaterali che interessano la mucosa buccale, la lingua, il labbro e la gengiva è uno dei criteri clinici. Queste lesioni possono assumere la forma di lesioni papulari bianche o di una rete simile a un pizzo di linee bianche leggermente rialzate disposte in uno schema reticolare, anulare o lineare [5]. Possono essere presenti anche erosioni e ulcerazioni. In alcuni casi, l'OLP può anche presentarsi come gengivite desquamativa. Dal punto di vista istopatologico, l'OLP è caratterizzato da ipercheratosi, acantosi (ispessimento dell'epitelio) e un infiltrato linfocitario a banda nello strato sotto epiteliale. Lo strato basale può mostrare degenerazione da liquefazione, in cui le cellule appaiono arrotondate e separate l'una dall'altra. Potrebbero esserci anche prove di degenerazione vacuolare degli strati cellulari basali e/o sopra basali, così come apoptosi dei cheratinociti nota come corpi di Civatte. I corpi di Civatte, che sono cellule epiteliali degenerate, potrebbero anche essere presenti all'interno dell'infiltrato infiammatorio. L'incapacità delle cellule epiteliali di rigenerarsi causata dalla perdita di cellule basali può causare un assottigliamento dell'epitelio e, in rari casi, ulcerazione nella varietà atrofica del lichen planus [4]. Potrebbe anche essere rilevato un infiltrato infiammatorio misto. Queste caratteristiche cliniche e istologiche

aiutano a diagnosticare efficacemente il lichen planus e a distinguerlo da altri disturbi comparabili [6]. Una diagnosi corretta è necessaria per gestire e trattare adeguatamente la lesione (Figura 1a).

1.2. *Leucoplachia*

La leucoplachia si riferisce a una macchia o placca bianca che non può essere raschiata via o attribuita a nessun'altra causa nota. La leucoplachia può presentarsi in diverse forme, come la leucoplachia omogenea (aspetto uniforme) e la leucoplachia non omogenea (aspetto maculato o nodulare; Tabella 1). La leucoplachia è tra le OPMD più diffuse e comunemente studiate osservate nella pratica clinica e nelle indagini sulla popolazione (Liu et al., 2019).

Sono state proposte diverse definizioni di leucoplachia in precedenza. La definizione del Centro Collaboratore dell'OMS, pubblicata nel 2007, era "Una placca prevalentemente bianca di rischio discutibile che ha escluso (altre) malattie o disturbi noti che non comportano un rischio aumentato di cancro" [2]. Diversi criteri di valutazione dovrebbero essere presi in considerazione per la diagnosi clinica della leucoplachia orale, come l'aspetto dei bordi e l'omogeneità (vedere Tabella 1) [7].

Il quadro istologico della leucoplachia può variare in base alla sua presentazione clinica. In genere, mostra ipercheratosi, ispessimento dello strato superficiale delle cellule e acantosi, che comporta l'ispessimento dell'epitelio sottostante. Possono essere osservate anche atipia e displasia, tra cui ipercromatismo nucleare, pleomorfismo, perdita di polarità cellulare e aumento dell'attività mitotica normale e anomala, nonché maturazione cellulare anomala e cheratinizzazione delle singole cellule [8,9] (Figura 1b).

1.3. *Leucoplachia verrucosa proliferativa*

La leucoplachia verrucosa proliferativa (PVL) è un OPMD unico e aggressivo. Presentazioni cliniche variabili e caratteristiche istologiche la distinguono ed è associata al rischio più elevato di sviluppare cancro orale rispetto ad altri OPMD. La PVL spesso inizia come una o più lesioni leucoplachiche e si diffonde in diverse aree nel tempo quando i focolai isolati si fondono o i focolai adiacenti si combinano [10]. A causa della sua natura aggressiva, richiede un attento monitoraggio, una diagnosi precoce e una gestione efficace per evitare la trasformazione maligna.

Microscopicamente, la PVL presenta ipercheratosi, acantosi e alterazioni displastiche paragonabili alla leucoplachia. Si distingue principalmente per l'aspetto verrucoso e le proiezioni papillari. Si possono riscontrare anche displasia grave e persino carcinoma a cellule squamose (SCC) [11] (Figura 1c).

1.4. *Eritroplachia*

L'eritroplachia è un'entità clinica separata caratterizzata da una chiazza principalmente rossa sulla mucosa orale che non può essere classificata clinicamente o patologicamente come nessun'altra malattia [12]. È meno comune della leucoplachia ma è considerata avere un rischio più elevato di progressione verso il cancro orale. La presentazione solitaria dell'eritroplachia la distingue da altri disturbi che colpiscono diverse aree, come il lichen planus erosivo, il lupus eritematoso e la candidosi eritematosa [2]. Dal punto di vista istopatologico, l'eritroplachia mostra in genere una grave displasia e può talvolta anche mostrare carcinoma in situ (CIS) o carcinoma a cellule squamose (SCC) invasivo. Le cellule epiteliali presentano quasi tutti i criteri displastici, in particolare atipia cellulare, perdita di maturazione cellulare e invasione del tessuto connettivo sottostante nel caso di SCC [13] (Figura 1d).

1.5. *Eritroleucoplachia*

L'eritroleucoplachia è una lesione mista con aree bianche e rosse nella stessa chiazza o placca. Comporta un rischio più elevato di trasformazione maligna rispetto alla leucoplachia/eritroplachia

da sole. Istologicamente, mostra caratteristiche miste di leucoplachia ed eritroplachia, esibendo ipercheratosi, acantosi e displasia simili alla leucoplachia e dimostra frequentemente caratteristiche displastiche elevate che suggeriscono CIS o carcinoma invasivo, come grave atipia cellulare, aumento dell'attività mitotica e cheratinizzazione delle singole cellule, nonché perdita dell'architettura cellulare tipica e perdita di polarità cellulare [12] (Figura 1e).

1.6. *Fibrosi sottomucosa orale (OSF)*

Sebbene non sia strettamente classificata come OPMD, l'OSF è caratterizzata dalla fibrosi progressiva della mucosa orale, che porta a un'apertura limitata della bocca e a una potenziale trasformazione maligna. È associata alla masticazione di betel quid, una miscela contenente noce di areca e altri ingredienti. È una nota condizione orale potenzialmente maligna caratterizzata da fibrosi della mucosa orale, inclusa la sottomucosa [14]. Nei casi da moderati a gravi, la fibrosi può diffondersi all'orofaringe e alla parte superiore dell'esofago. La definizione accettata pubblicata da Kerr et al. è una malattia cronica e insidiosa che inizia con una perdita di fibroelasticità della lamina propria. Fibrosi e atrofia epiteliale si sviluppano nella lamina propria e nella sottomucosa della mucosa orale con l'avanzare della malattia [15]. La fibrosi sottomucosa orale è clinicamente distinta da mucosa coriacea, pallore, mancanza di papille linguali, petecchie e, in rare occasioni, vescicole. L'OSF è anche caratterizzata dalla formazione di bande fibrose nelle labbra, nella mucosa delle guance e nel palato molle, con conseguente apertura limitata della bocca. Si ritiene che la fisiopatologia e la presentazione clinica dell'OSF siano influenzate dalla predisposizione genetica e dalla storia familiare. L'importanza della scoperta precoce, dell'intervento e del monitoraggio regolare dell'OSF nel controllo della condizione e nella prevenzione del cambiamento maligno non può essere sopravvalutata [14].

Le caratteristiche istopatologiche includono fibrosi sottoepiteliale e ialinizzazione (aspetto vitreo), caratterizzate dall'eccessiva deposizione di collagene nel tessuto connettivo sottoepiteliale, nonché dall'eccessivo ispessimento delle fibre del tessuto connettivo. Altre caratteristiche, come iperplasia, ipercheratosi e persino atipia, possono essere osservate anche nell'epitelio. Il tessuto connettivo sottostante può occasionalmente mostrare infiltrazione cronica di cellule infiammatorie [16] (Figura 1f).

1.7. *Cheratosi attinica (AK)*

La cheratosi attinica (AK) o cheilite attinica è causata da un'esposizione prolungata alle radiazioni attiniche (solari), in particolare ai raggi ultravioletti. Colpisce le regioni esposte del viso, in particolare la pelle e il vermiglio del labbro inferiore. Le posizioni specifiche interessate sono fondamentali nella valutazione clinica [17]. L'AK si riscontra più tipicamente nei maschi di mezza età dalla pelle chiara, in particolare quelli che lavorano all'aperto. Il disturbo si manifesta come lesioni isolate o generalizzate con placche bianche desquamate o chiazze squamose con regioni rosse intervallate. Meno frequentemente, i pazienti possono notare secchezza delle labbra [18]. Istologicamente, l'AK mostra iperplasia o atrofia epiteliale, maturazione anomala, vari gradi di ortocheratinizzazione o paracheratinizzazione, atipia citologica, cheratinizzazione delle singole cellule e aumento dell'attività mitotica. La lamina propria sottostante mostra frequentemente degradazione del collagene basofilo, elastosi, vasodilatazione e pseudo-acantosi. La pseudo-acantosi, che deriva dall'infiltrazione di cheratinociti anomali nel tessuto connettivo sottostante, può complicare la diagnosi di AK e SCC a causa della presenza di questi cluster cellulari in sezioni successive delle lesioni [19] (Figura 1g).

1.8. *Stomatite nicotinic (lesione palatale nei fumatori inversi)*

Le lesioni orali possono insorgere nel fumo inverso, un'abitudine al tabacco in cui l'estremità accesa di una sigaretta o di un sigaro viene trattenuta all'interno della bocca. Il fumo inverso è più comune

in India, nei Caraibi, in America Latina, in Sardegna e in alcune isole del Pacifico. Ad eccezione dei fumatori di pipa, i fumatori inversi hanno fino al 50% di tutti i tumori orali scoperti sul palato duro, solitamente non interessati da altri OPMD [20]. Si manifesta clinicamente come placche bianche ispessite sul palato, nodularità della mucosa, escrescenze che circondano gli orifizi delle piccole ghiandole della mucosa palatale, macchie giallo-marroni ed eritema. Si può anche osservare un'ulcerazione. Le lesioni possono apparire come chiazze rosse, bianche o miste di rosso e bianco su uno sfondo macchiato di tabacco [21]. Dal punto di vista istopatologico, l'epitelio mostra tipicamente ipercheratosi e acantosi accompagnate da metaplasia squamosa e iperplasia dei dotti salivari che si avvicinano alla superficie. Il tessuto connettivo sottostante e le ghiandole salivari minori mostrano infiltrazione cronica di cellule infiammatorie. In particolare, non si riscontrano atipie o displasie nel quadro istopatologico; quindi, la possibilità di trasformazione maligna è minima, il che può variare a seconda dell'intensità e della durata dell'esposizione all'insulto [20] (Figura 1h).

1.9. *Lupus eritematoso orale (OLE)*

Il lupus eritematoso orale (OLE) è un sottotipo di lupus eritematoso, una malattia autoimmune cronica. Le lesioni orali si verificano in circa il 20% dei casi con lupus eritematoso sistemico. Dal punto di vista clinico, l'OLE è paragonabile all'OLP. L'OLE si manifesta generalmente come una zona circolare centrale di mucosa atrofica circondata da strie bianche. Le aree più comunemente colpite sono la mucosa buccale, il palato e le labbra. Le alterazioni maligne nelle lesioni OLE sono rare nella cavità orale [22]. Senza sintomi sistemici, potrebbe essere difficile distinguere tra OLP e OLE intraorale. Quindi, le neoplasie che hanno origine nel lupus eritematoso potrebbero essere classificate erroneamente come neoplasie che hanno origine in OLP. È necessaria una valutazione clinica, istologica e sistemica completa per identificare e discriminare tra i due disturbi [23]. Le caratteristiche istopatologiche includono la dermatite dell'interfaccia, caratterizzata da infiltrazione linfocitaria sottoepiteliale. Si può riscontrare anche una degenerazione delle cellule basali, così come un ispessimento della membrana basale. L'epitelio può variare nella sua presentazione istopatologica in base alla presentazione clinica, che va da alterazioni atrofiche a ipercheratosiche e iperplasia [22] (Figura 1i).

1.10. *Discheratosi congenita (DKC)*

La discheratosi congenita (DKC), nota anche come sindrome di Zinsser-Cole-Engman, è una rara malattia genetica caratterizzata dalla rottura dei telomeri. È considerata una condizione potenzialmente maligna, con una maggiore incidenza di cancro orale nelle persone colpite. La malattia di solito si manifesta durante l'infanzia e dovrebbe essere valutata ed esclusa nei bambini che presentano leucoplachia orale. Sono stati fatti dei tentativi per scoprire potenziali marcatori per future alterazioni maligne all'interno delle lesioni orali dei pazienti con DKC. Nei pazienti con DKC, la diagnosi precoce e il monitoraggio approfondito delle lesioni orali sono fondamentali per un intervento e una gestione tempestivi [24,25].

Dal punto di vista istopatologico, la discheratosi congenita è caratterizzata dalla presenza di cellule discheratotiche. Queste cellule presentano una cheratinizzazione anomala e dimostrano una morte cellulare prematura, con conseguente formazione di corpi pieni di cheratina di forma irregolare all'interno dell'epitelio [24]. Altre caratteristiche possono includere atrofia epiteliale, acantosi, infiammazione e vacuolizzazione dello strato delle cellule basali. Inoltre, possono verificarsi cambiamenti displastici, che vanno da lievi a gravi, che possono indicare un rischio aumentato di trasformazione maligna. I risultati istopatologici possono variare a seconda dello stadio e della gravità della malattia e possono sovrapporsi ad altri OPMD [26] (Figura 1j).

2. Misure preventive e opzioni di trattamento per gli OPMD

L'identificazione di strategie preventive efficaci e opzioni di trattamento per gli OPMD è molto critica. La diagnosi precoce e la stratificazione del rischio sono cruciali perché gli OPMD possono evolversi in cancro orale maligno se non trattati. È necessario adottare misure proattive per ridurre la prevalenza degli OPMD "ad alto rischio" e il rischio della loro trasformazione maligna, impiegando strategie preventive efficaci. In primo luogo, la diagnosi precoce e approfondita (istopatologia) può migliorare notevolmente i risultati per i pazienti e prevenire lo sviluppo del cancro orale [27]. In secondo luogo, una corretta gestione degli OPMD può aiutare a ridurre i tassi di morbilità e mortalità associati al cancro orale. Si raccomanda che gli operatori sanitari affrontino efficacemente i fattori di rischio e prevenano lo sviluppo di un cancro orale potenzialmente letale mediante un intervento precoce [28]. In terzo luogo, la prevenzione degli OPMD/le scelte di trattamento efficaci possono ridurre il disagio, il dolore e le restrizioni funzionali, migliorando la qualità della vita complessiva per le persone colpite da questi problemi. Una gestione tempestiva può anche aiutare a ridurre al minimo le procedure di trattamento invasive e lunghe, con conseguente migliore esperienza/soddisfazione del paziente. Inoltre, concentrarsi su misure preventive e trattamenti precoci consente di risparmiare denaro riducendo l'onere del trattamento del cancro orale sui sistemi sanitari e sulle persone [27,28,29].

3. Ruoli fisiologici della vitamina D e del recettore della vitamina D

Negli ultimi tre decenni, la ricerca sulla vitamina D (VitD) ha guadagnato molta attenzione e importanza, sia all'interno che all'esterno della comunità scientifica. La VitD è stata inizialmente descritta come una vitamina liposolubile, ma, attualmente, è classificata come un pre-ormone circolante. Il calcitriolo (1,25-diidrossiVitD3) è la forma attiva della VitD e un potente ligando dei recettori della VitD (VDR) [30]. La VitD possiede funzioni fisiologiche cruciali nel corpo umano [31]. Regola i livelli di calcio e fosforo nel corpo, aiuta nell'assorbimento di questi minerali dall'intestino, riduce la loro escrezione dai reni e regola il turnover e il rimodellamento osseo [32]. La VitD ha attirato un notevole interesse da parte di ricercatori e professionisti medici a causa della sua influenza extrascheletrica che colpisce molteplici condizioni acute e croniche [33]. Le azioni primarie della VitD sono mediate da un recettore nucleare, il VDR. È coinvolto in molte funzioni cellulari essenziali, come la segnalazione cellulare, la proliferazione, l'apoptosi e il ciclo cellulare [34,35]. Il VDR è attivato dal suo ligando 1,25(OH)₂D₃/calcitriolo. Dopo che il VDR è stimolato/occupato dal suo ligando (calcitriolo), il recettore agisce come regolatore trascrizionale tramite il legame agli elementi di risposta alla VitD (VDRE), portando all'attivazione del gene bersaglio. Il legame del calcitriolo al VDR avvia la dimerizzazione del VDR-RXR. Il complesso VDR-RXR legato al ligando si lega quindi al VDRE in molteplici posizioni regolatrici del gene bersaglio [30,36]. Inoltre, VDR svolge un ruolo significativo nella regolazione delle risposte immunitarie innate e adattative, che è strettamente correlata a diversi OPMD [37]. È stato dimostrato che la segnalazione VDR aumenta la produzione e il rilascio di citochine antinfiammatorie, riducendo così l'infiammazione. L'attivazione di VDR può anche modulare la differenziazione e l'attività delle cellule T dendritiche e regolatrici, esercitando così un effetto immunomodulatorio sul sistema immunitario adattativo [38].

La vitamina D esiste in due forme primarie nel corpo umano: VitD 3 (coleciferolo) e VitD 2 (ergocalciferolo). Tra queste, VitD 3 è considerata la forma più importante per la salute umana a causa della sua maggiore biodisponibilità e attività biologica superiore rispetto a VitD 2 [39,40]. Quindi, salvo diversamente specificato esplicitamente, i riferimenti a VitD riguardano VitD 3. Sebbene entrambe le forme subiscano gli stessi passaggi di idrossilazione, VitD 2 ha un'influenza relativamente bassa sul livello sierico totale di 25-OHD. Ciò può essere correlato alla sua minore affinità di legame con le proteine bersaglio [41,42]. La VitD 2 è ottenuta in quantità minime in alcuni alimenti, come funghi selvatici, carne di manzo e latticini [31,43]. Il suo ruolo diventa significativo solo per i soggetti che assumono integratori di VitD 2 [41,42]. Il corpo umano ottiene

la VitD principalmente da due diverse fonti: fonti non dietetiche (esposizione alla luce solare) e fonti dietetiche. Inoltre, la VitD può anche essere ottenuta da una terza fonte, l'integrazione farmacologica [31] (Figura 2).

La fonte non alimentare è la prima e più importante fonte in cui la VitD viene prodotta nella pelle. La sintesi della VitD è un processo complesso attivato principalmente dall'effetto della luce solare naturale, in particolare dalla radiazione ultravioletta B (UVB) (lunghezze d'onda da 270 a 315 nm) o dai raggi UVB artificiali [44,45]. La pelle, che rappresenta l'organo più grande del corpo umano, è la sede primaria per la conversione della pro-VitD in una forma più attiva (pre-VitD) [46,47]. I passaggi dettagliati della sintesi fisiologica della VitD sono mostrati nella Figura 2 e possono essere trovati in revisioni più specializzate sulla VitD [48,49]. Oltre alla produzione nella pelle, la VitD può anche essere assorbita tramite fonti alimentari. Si è ipotizzato che un apporto sufficiente di VitD potesse essere ottenuto consumando cibi ricchi di VitD. Tuttavia, tali cibi non vengono consumati adeguatamente in tutto il mondo (a vari livelli) per coprire il fabbisogno di VitD del corpo umano, spesso con conseguente ipovitaminosi [43,50]. Pesci grassi (come salmone, aringa, tonno e sgombrò), uova, manzo e latticini sono alimenti ricchi di VitD [31,43]. Sono stati implementati diversi approcci per combattere l'ipovitaminosi D. Tra tutti, l'arricchimento alimentare è il metodo più comunemente implementato [31,51]. Oltre alle fonti alimentari e alla sintesi cutanea tramite esposizione alla luce solare, l'integrazione farmacologica è un'altra fonte cruciale di VitD. Questo metodo è spesso impiegato per trattare e/o prevenire in modo efficace ed efficiente la carenza di VitD [52]. Pertanto, il dosaggio ottimale di integrazione è stato discusso in modo controverso per molto tempo. Tuttavia, è attualmente ampiamente accettato che dosi superiori a 150.000 UI al mese siano raramente necessarie a meno che la persona non abbia un deficit grave [53,54]. L'intervallo per la dose giornaliera raccomandata dietetica di VitD è compreso tra 600 e 800 UI (40 UI = 1 µg) [55]. In alcune circostanze, il consumo giornaliero raccomandato di VitD può essere aumentato a 2000 UI per garantire un apporto adeguato di VitD o anche a 4000 UI in individui con carnagione scura, obesità o altre condizioni di malassorbimento [39,56].

Gli effetti biologici del calcitriolo non si limitano all'osso. Il calcitriolo legato dalla proteina legante la vitamina D (DBP) viene diretta ad altri tessuti bersaglio VDR-positivi, come l'intestino, la ghiandola paratiroidea e altri. Funziona in modo genomico o non genomico [48]. Studi clinici hanno anche studiato l'effetto della carenza di VitD e dell'integrazione su diverse malattie acute e croniche, nonché sulla mortalità per cancro [57,58,59,60]. È interessante notare che la carenza di VitD è associata, tra gli altri, alla gravità e all'incidenza dell'infezione, alle malattie infiammatorie, alla salute mentale, al metabolismo, all'invecchiamento, alle risposte immunologiche, alla carcinogenesi e alla prognosi del cancro [57,61,62]. La vitamina D regola una serie di meccanismi di difesa dell'ospite, tra cui l'autofagia, l'apoptosi, la differenziazione cellulare, il rilascio di citochine e chemiochine che promuovono l'infiammazione e, in ultima analisi, la regolazione dello stress ossidativo [40,61,63,64]. La carenza di vitamina D ha un'elevata prevalenza in tutto il mondo. In Europa, il 13,0% e il 40,4% della popolazione generale presenta rispettivamente carenza e insufficienza di vitamina D [65]. Studi precedenti hanno collegato la carenza di vitamina D a un rischio più elevato di cancro [66], nonché a condizioni infiammatorie come l'artrite reumatoide, la malattia infiammatoria intestinale e la sclerosi multipla [67,68]. La carenza di vitamina D è stata ampiamente studiata per comprendere meglio la sua influenza su varie popolazioni. Le ricerche intraprese in diversi paesi hanno rivelato diversi livelli di insufficienza nella popolazione generale. Secondo la ricerca, circa il 41% degli adulti negli Stati Uniti è carente di VitD, con percentuali più significative riscontrate in specifici gruppi etnici come afroamericani e ispanici [69,70]. Allo stesso modo, i tassi di prevalenza nei paesi europei variano dal 20% al 50% [65,71]. La carenza di VitD è prevalente negli individui più anziani a causa della diminuzione correlata all'età della capacità della pelle di sintetizzare la VitD e del minore apporto alimentare. Secondo gli studi, l'incidenza dell'insufficienza in questa popolazione potrebbe essere pari al 70-80% in alcune aree [72,73]. La

ricerca ha rivelato che gli individui non sono tutti ugualmente inclini alla carenza di VitD; gruppi specifici sono ad alto rischio di sviluppare carenza di VitD. Tra questi gruppi vi sono individui con tonalità della pelle più scure, obesità ed esposizione limitata al sole e individui che soffrono di condizioni mediche che influenzano il metabolismo e/o l'assorbimento della VitD [74]. La prevalenza della carenza di VitD varia in base alla posizione geografica, alla stagione e alle caratteristiche individuali della popolazione.

4. Vitamina D e cancro alla testa e al collo

Nel corso dei decenni precedenti, la carenza di VitD è stata correlata all'aumento della mortalità per tutte le cause, alle malattie infiammatorie acute e croniche, al cancro e a diverse malattie autoimmuni [58]. È stato dimostrato che dosi elevate di calcitriolo possono ridurre il tasso di proliferazione delle cellule tumorali [75,76]. Ecco perché i ricercatori clinici hanno ampiamente studiato la rilevanza della VitD nello sviluppo, nella prevenzione e/o nel trattamento del cancro. Sfortunatamente, i risultati degli studi sono stati incoerenti, con conseguente situazione poco chiara senza raccomandazioni generali per l'integrazione di VitD durante la terapia del cancro. Tuttavia, molti studi osservazionali hanno mostrato una correlazione positiva tra un aumento dell'assunzione di VitD e un minor rischio di cancro e/o una prognosi migliorata [77,78,79]. Pertanto, c'è ancora un forte bisogno di ulteriori ricerche di base e cliniche che affrontino le questioni di "se", "come" e "quanta" VitD potrebbe essere fornita durante il trattamento del cancro. In sintesi, il calcitriolo, la forma attiva della VitD, esercita molteplici effetti sulle cellule tumorali legandosi al VDR. Gli effetti più ben descritti del calcitriolo sono la sua azione antimetastatica [80], antiproliferativa, pro-differenziante [81], angiogenica, apoptotica e pro-autofagica [30,40,64]. L'attività antiproliferativa comporta l'arresto del ciclo cellulare nella fase G0/G1 [82], l'induzione della differenziazione [81] e la promozione dell'apoptosi [83]. Il calcitriolo ottiene questi effetti attraverso percorsi sia genomici che non genomici [78]. Il calcitriolo stimola l'espressione genica nella regolazione del ciclo cellulare, come gli inibitori della chinasi ciclina-dipendenti (CKIS) e i geni oncosoppressori, con conseguente arresto del ciclo cellulare G0/G1 [82] (Lo et al., 2022). Il calcitriolo aumenta anche l'apoptosi inducendo l'espressione di proteine pro-apoptotiche, come BAX, BAK, BAD e BIM, e sopprimendo l'espressione di proteine pro-sopravvivenza, come BCL-2 [40,83]. È interessante notare che il livello di calcio sierico regolato dal calcitriolo influenza anche i canali ionici responsabili dell'afflusso e dell'efflusso di farmaci attraverso la membrana cellulare [84,85]. Inoltre, il calcitriolo influenza il microambiente tumorale modulando l'attività delle cellule immunitarie [86]. È stato dimostrato che sopprime la secrezione di citochine e chemiochine pro-infiammatorie e promuove la differenziazione delle cellule T regolatrici, che possono eventualmente sopprimere l'attività delle cellule T effettrici [87]. Inibisce anche la differenziazione delle cellule progenitrici ematopoietiche riducendo l'espressione di CD40, CD80 e CD86 [88]. I dati riguardanti il ruolo di VitD/VDR nel cancro della testa e del collo (HNC) rimangono limitati [89]. I risultati degli studi che esaminano gli effetti dei livelli di VitD e/o dell'integrazione sui risultati dei pazienti con HNC sono controversi. Alcuni hanno mostrato risultati significativi [90,91,92,93,94,95,96], e altri non sono riusciti a mostrare una correlazione significativa [91,97,98]. Un numero limitato di studi ha indagato gli impatti dell'integrazione di VitD sui risultati per i pazienti oncologici. Tuttavia, allo stesso modo, anche i risultati sono stati controversi [99]. Lathers et al. hanno dimostrato che l'assunzione di calcitriolo ha ridotto la presenza di cellule immunosoppressive CD34+, migliorando quindi la salute immunitaria dei pazienti, influenzando infine la prognosi della malattia [100]. Molti studi clinici hanno concordato sull'efficacia della VitD se somministrata a dosi elevate a intervalli intermittenti. Altri studi hanno anche raccomandato terapie combinate con VitD per migliorare l'effetto del/dei farmaco/i partner [30,101,102]. Un aspetto degno di nota degli studi esaminati è che la maggior parte si è concentrata sullo stato o sull'integrazione di VitD o sull'espressione / polimorfismo di VDR senza esaminare entrambi simultaneamente nello stesso paziente e correlarli

tra loro. Va notato che VitD e VDR sono strettamente interconnessi, con VitD necessaria per l'attivazione di VDR e VDR necessaria affinché VitD eserciti i suoi effetti sui processi cellulari. Sebbene questi fattori possano influenzare in modo indipendente gli esiti dei pazienti con OPMD e SCC, la letteratura attuale non contiene indagini sulla loro interazione. L'efficacia di VitD/calcitriolo nello sviluppo e nel trattamento di OPMD e HNSCC rimane poco chiara a causa dei dati limitati e inconcludenti disponibili. Sono necessarie ulteriori indagini per determinare il dosaggio ottimale e la fattibilità dell'incorporazione di VitD/calcitriolo nei regimi di trattamento standard.

5. Vitamina D e OPMD

Oltre alle funzioni ampiamente discusse di VitD/VDR nel cancro, i ricercatori hanno studiato il legame tra carenza di VitD e sviluppo di OPMD [103]. Infatti, studi sull'incidenza di insufficienza di VitD in persone con OPMD hanno trovato una correlazione tra bassi livelli di VitD e sviluppo di queste lesioni orali [103,104]. Chiaramente, la carenza di VitD è diffusa tra coloro a cui è stata diagnosticata una OPMD [105]. Questa incidenza è dovuta a varie cause, tra cui un'esposizione solare insufficiente, un'assunzione inadeguata di VitD e problemi medici sottostanti che interferiscono con il suo metabolismo [1].

Uno studio su pazienti con leucoplachia ha scoperto che le persone con bassi livelli di VitD avevano una maggiore probabilità di sviluppare alterazioni displastiche nella mucosa orale, indicando un possibile ruolo della carenza di VitD nella trasformazione maligna della leucoplachia [106]. Un altro studio ha trovato un collegamento tra la carenza di VitD e la gravità del lichen planus orale, il che implica che bassi livelli di VitD possono contribuire all'avanzamento di questa malattia [107]. Comprendere e risolvere il collegamento tra l'apporto di VitD e gli OPMD potrebbe avere implicazioni sostanziali per la loro prevenzione e gestione clinica [101]. Sebbene non vi sia una relazione diretta tra i due, il potenziale effetto protettivo della VitD contro lo sviluppo e la progressione del cancro orale può essere correlato alle sue varie funzioni biologiche (Figura 3), come discusso di seguito.

In primo luogo, la VitD ha proprietà immunomodulatorie, influenzando sia il sistema immunitario innato che quello adattativo. È stato proposto che il mantenimento di livelli ottimali di VitD possa aiutare a regolare la risposta del sistema immunitario ai cambiamenti precancerosi nella mucosa orale, riducendo potenzialmente il rischio di progressione verso il cancro orale [108,109]. I recettori della VitD si trovano nel sistema immunitario e nelle cellule della mucosa orale, il che indica che la VitD influenza direttamente questi tessuti [108]. Nel contesto degli OPMD, livelli ottimali di VitD possono aiutare a modulare la risposta immunitaria nella mucosa orale, riducendo potenzialmente il rischio di progressione verso il cancro orale. Al contrario, la carenza di VitD diminuisce la funzione immunologica e aumenta la suscettibilità all'infiammazione cronica, incoraggiando l'insorgenza o la progressione degli OPMD [28].

In secondo luogo, la VitD può inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa), promuovendo al contempo la produzione di citochine antinfiammatorie come l'interleuchina-10 (IL-10) [110,111,112,113]. Questo equilibrio è essenziale per prevenire l'infiammazione cronica, che è associata allo sviluppo del cancro. La VitD ha proprietà antinfiammatorie e, quindi, riducendo l'infiammazione, la VitD può aiutare a prevenire la progressione degli OPMD verso il cancro orale [114,115,116,117]. Inoltre, la VitD svolge un ruolo cruciale nella regolazione della proliferazione cellulare, della differenziazione cellulare e dell'apoptosi. La VitD ha proprietà antiproliferative, limitando la proliferazione cellulare aberrante e riducendo la possibilità di trasformazione maligna [1,101]. La VitD può inibire la proliferazione delle cellule cancerose, indurre l'arresto del ciclo cellulare e sopprimere l'espressione dei geni coinvolti nei percorsi di crescita e sopravvivenza cellulare [118,119]. Può anche modulare l'espressione genica attraverso meccanismi epigenetici. È stato dimostrato che la VitD influenza i

modelli di metilazione del DNA e le modifiche degli istoni, che possono influenzare l'espressione genica nello sviluppo e nella progressione del cancro [120,121,122]. Una corretta differenziazione cellulare e l'apoptosi sono essenziali per mantenere l'integrità dei tessuti e prevenire l'accumulo di cellule anomale che possono portare al cancro orale [123,124,125,126]. Qui, la VitD promuove la differenziazione cellulare, favorendo un fenotipo più maturo e specializzato. Induce inoltre l'apoptosi nelle cellule con DNA danneggiato o altre anomalie. Promuovendo la corretta differenziazione cellulare e l'apoptosi, la VitD può aiutare a prevenire la progressione degli OPMD in cancro orale [40,118,119]. L'insufficienza di VitD è stata anche collegata a un aumento del rischio di cancro orale, evidenziando l'importanza della VitD negli OPMD [40].

6. Discussione e conclusioni

Gli studi preclinici e clinici possono migliorare la nostra comprensione di come le lesioni premaligne procedono verso il cancro orale. Questo contributo può essere utilizzato per sviluppare nuove strategie preventive, nuovi farmaci e strumenti di valutazione del rischio più accurati per gli OPMD, migliorando in ultima analisi i risultati per i pazienti e riducendo il carico globale del cancro orale. L'arricchimento alimentare e l'integrazione vitaminica, in particolare la VitD, sono emersi come potenziali strategie per ridurre il carico tumorale e prevenire la trasformazione maligna. La VitD è stata riconosciuta per la sua potenziale capacità di aumentare la resistenza cellulare alle trasformazioni maligne e influenzare l'efficacia dei trattamenti contro il cancro attraverso l'integrazione. Diversi gruppi di ricerca hanno studiato la possibile correlazione tra OPMD e carenza, insufficienza e sufficienza di VitD, nonché l'integrazione. Gli OPMD più comunemente studiati sono stati il lichen planus orale e la leucoplachia.

Per riassumere, i dati attuali non sono ancora sufficienti per trarre conclusioni definitive e offrire raccomandazioni. Tuttavia, i dati predominanti supportano l'esistenza di un collegamento tra insufficienza di VitD e sviluppo o progressione di OPMD, considerando il fatto che la VitD è essenziale per il mantenimento della salute della mucosa orale. Quindi, la carenza di VitD può contribuire all'eziologia di diverse malattie. Mentre il collegamento tra insufficienza di VitD e OPMD sta diventando sempre più riconosciuto, sono necessari ulteriori studi per stabilire una relazione causale e definire il ruolo appropriato dell'integrazione di VitD nella prevenzione o nel trattamento di queste lesioni. La prevalenza di carenza di VitD nelle persone con OPMD sottolinea la necessità di correggere questa carenza nutrizionale, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza e migliorare la prognosi delle malattie orali. Risultati incoraggianti degli studi dimostrano una riduzione dell'infiammazione, una migliore risposta immunitaria e una diminuzione della crescita tumorale con l'integrazione di VitD in vari tumori. Sono in corso ulteriori studi clinici per indagare i possibili benefici terapeutici dell'integrazione di VitD nelle persone con OPMD. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per definirne il ruolo specifico, il dosaggio ottimale e le linee guida basate sull'evidenza per la gestione di OPMD. L'integrazione di VitD dovrebbe essere utilizzata insieme alle misure tradizionali e sotto la supervisione di un professionista sanitario. A causa delle variazioni nei progetti di studio e dell'assenza di protocolli di integrazione/trattamento standardizzati tra gli studi clinici analizzati, potrebbe esserci un rischio variabile di bias negli studi clinici osservati.

È importante notare che la classificazione degli OPMD potrebbe continuare a evolversi man mano che la nostra comprensione di queste condizioni migliora. La classificazione dell'OMS fornisce un quadro per la diagnosi e la gestione degli OPMD e la valutazione del rischio di trasformazione maligna [2]. Tuttavia, si raccomandano un monitoraggio regolare e interventi appropriati per gli individui a cui è stata diagnosticata una OPMD, per rilevare eventuali segni di progressione verso il cancro orale in una fase precoce.

Sebbene i meccanismi molecolari discussi forniscano informazioni sulla potenziale relazione tra VitD e OPMD, la ricerca in quest'area è ancora emergente e molti aspetti devono ancora essere

pienamente compresi. Sono necessari ulteriori studi non solo per chiarire i precisi percorsi molecolari coinvolti, ma anche per identificare i migliori trattamenti efficaci per ottimizzare lo stato di VitD nelle persone a rischio di OPMD. In conclusione, l'uso di terapie basate sulla VitD per prevenire o curare gli OPMD presenta sia sfide che opportunità. Tra le sfide future ci sarà la conferma del ruolo che la VitD svolge negli OPMD, nonché la determinazione di un programma di integrazione efficace e sicuro tramite studi clinici randomizzati (RCT) che valutino l'integrazione di VitD come terapia adiuvante per gli OPMD (Figura 4). Devono essere prese in considerazione anche le differenze individuali nel metabolismo della VitD e la possibilità di tossicità della VitD. È inoltre necessaria una ricerca meccanicistica per identificare i particolari percorsi cellulari e molecolari attraverso cui la VitD influenza lo sviluppo e la progressione degli OPMD. Tali sforzi contribuiranno a migliorare la nostra comprensione del collegamento tra VitD e OPMD, dando forma in ultima analisi a linee guida terapeutiche basate sull'evidenza.