

# Componenti alimentari e fitoterapiche

## Effetti citotossici sulle cellule cancerose



QUALI SONO I MECCANISMI CON CUI LE SOSTANZE ALIMENTARI CI PROTEGGONO DALLO SVILUPPO DEI TUMORI? E QUALI SONO I PRINCIPI ATTIVI PIÙ IMPORTANTI? LE RISPOSTE DELLA SCIENZA E I CONSIGLI DEGLI ESPERTI SU COME INTEGRARE GLI APPROCCI NATURALI NELL'ONCOLOGIA MODERNA.

■ **Paolo Bellavite e Marta Marzotto**  
Dipartimento di Patologia e Diagnostica, Università di Verona

### Riassunto

Nel quadro della complessità della malattia tumorale, le nuove conoscenze sulle componenti fitoterapiche e nutraceutiche favoriscono un inatteso riavvicinamento tra la farmacologia tradizionale e le terapie naturali. Molteplici meccanismi sembrano essere coinvolti nell'inibizione della carcinogenesi da parte delle sostanze di origine vegetale e in particolare della classe più interessante rappresentata dai polifenoli. Sia estratti grezzi che i principi attivi del tè, della curcuma, dell'olio, delle cipolle e di altri alimenti o piante ricche di principi attivi hanno dimostrato di inibire i segnali proliferativi attraverso le varie proteinchinasi mitogeno-attivate, nonché di innescare o potenziare l'apoptosi. In considerazione del crescente interesse per il ruolo delle sostanze naturali nel modulare la crescita cellulare, è probabile che questo importante settore attragga ulteriori indagini, nella prospettiva di modificare il rischio oncogeno - mediante prevenzione primaria e alimentazione corretta - e di migliorare i risultati terapeutici in queste gravi malattie, mediante approcci "multi-target" e corretta integrazione di terapie molecolari e sistemiche.

- Introduzione  
*Recenti sviluppi in oncologia*  
*Alterazioni cellulari e bersagli molecolari*
- Complessi fitoterapici e alimenti
- Principi attivi
- Biodisponibilità e interazioni  
*Interazioni*  
*Sinergismi*
- Conclusioni e prospettive

## Introduzione

Gli ultimi due decenni sono stati testimoni di un aumento di interesse della comunità scientifica verso i prodotti naturali e verso il loro impiego in oncologia. L'idea di usare prodotti alimentari e sostanze vegetali come medicine origina da studi epidemiologici che suggeriscono che l'abitudine alimentare vegetariana è associata a ridotto rischio di malattie tumorali, cardiovascolari e neurodegenerative. Attualmente le sostanze vegetali di potenziale uso antitumorale sono oggetto di molte ricerche di laboratorio e cliniche.

La letteratura è molto vasta e impossibile da riportare interamente. È noto che molte molecole oggi usate come farmaci sono derivate da sostanze naturali, ma qui ci interessiamo solo delle sostanze presenti in estratti grezzi e dei loro principi attivi. La figura 1 illustra la varietà di molecole presenti in alcuni rappresentativi vegetali in cui sono stati dimostrati i principi attivi con proprietà citotossiche e citostatiche.

## Recenti sviluppi in oncologia

Per inserire le terapie naturali nel giusto contesto è indispensabile riferirsi alle più recenti conoscenze sulla biologia e la farmacologia del cancro. I progressi della biologia molecolare, della patologia e della farmacologia consentono (e consentiranno sempre più in futuro) di stabilire non solo il "tipo istologico", ma persino il "tipo molecolare": tumori dello stesso tipo possono essere carat-

terizzati da meccanismi alterati e responsabili della cancerogenesi molto diversi; la stessa lesione biochimica si può trovare in tumori diversi. Ciò ha ovviamente delle ricadute in terapia: poiché i farmaci sono molecole che interagiscono con altre molecole, si prospetta la concreta possibilità di programmare la prevenzione e impostare la terapia ("targeted therapy") sul preciso meccanismo alterato in "quel" tumore, intendendo il tumore di quel particolare paziente [1].

Per questo ambizioso obiettivo saranno necessarie conoscenze sempre più dettagliate dei meccanismi molecolari e cellulari (fornite dal laboratorio) ma sarà necessario anche ripensare le corrette applicazioni alla farmacologia clinica.

## Alterazioni cellulari e bersagli molecolari

Il cancro è una malattia complessa iniziata da mutazioni genetiche e portata avanti da continue dis-regolazioni cellulari a molti livelli, come: a) atipie morfologiche e biochimiche più o meno marcate, b) autosufficienza della crescita, ridotta necessità di fattori di crescita o produzione autologa degli stessi, c) resistenza ai segnali inibitori (e spesso alle terapie antitumorali), d) evasione dalla morte cellulare programmata, e) evasione attiva o passiva dalle reazioni del sistema immunitario, f) crescita illimitata anche se non necessariamente veloce, g) capacità di sostenere l'angiogenesi, h) capacità di invadere i tessuti e di dare metastasi. Come nelle cellule normali, la popolazione cellulare dipende dal delicato equilibrio tra l'e-

**Tumori dello stesso tipo possono essere caratterizzati da meccanismi alterati e responsabili della cancerogenesi molto diversi**

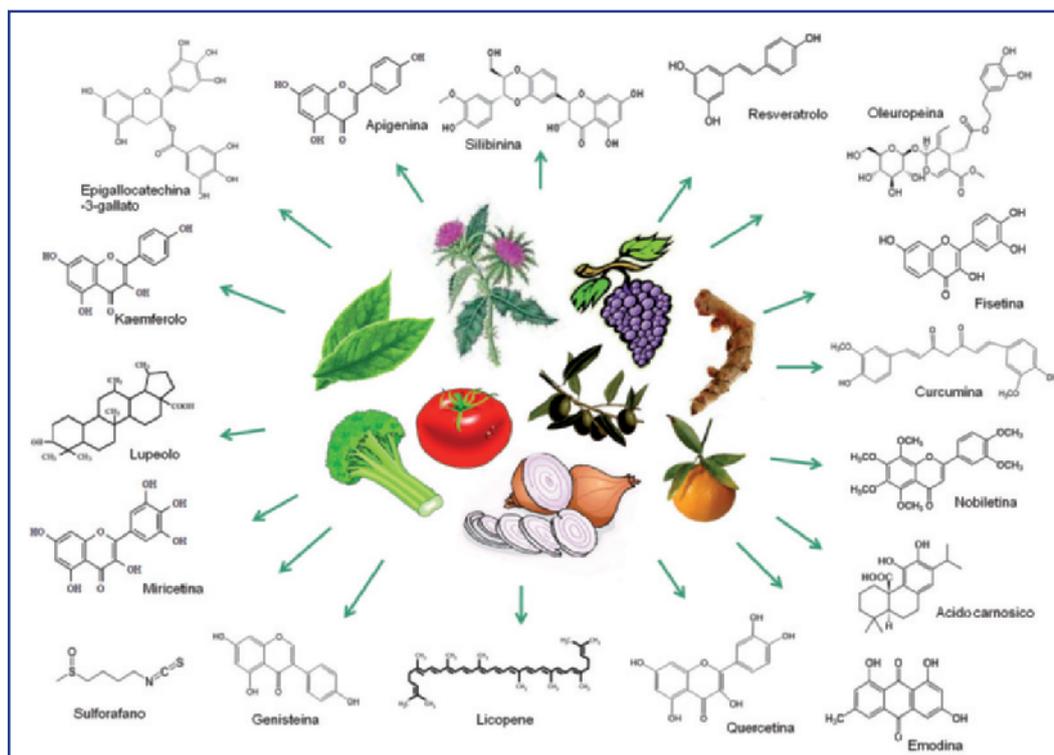


Figura 1. Formule di struttura di alcuni principi attivi derivati da vegetali. Normalmente ogni vegetale ha una combinazione di principi attivi, oltre che uno prevalente (vedi testo).

spresione di diversi geni che spingono verso la crescita, verso l'arresto della crescita ed eventualmente verso la morte cellulare.

*Oncogeni*

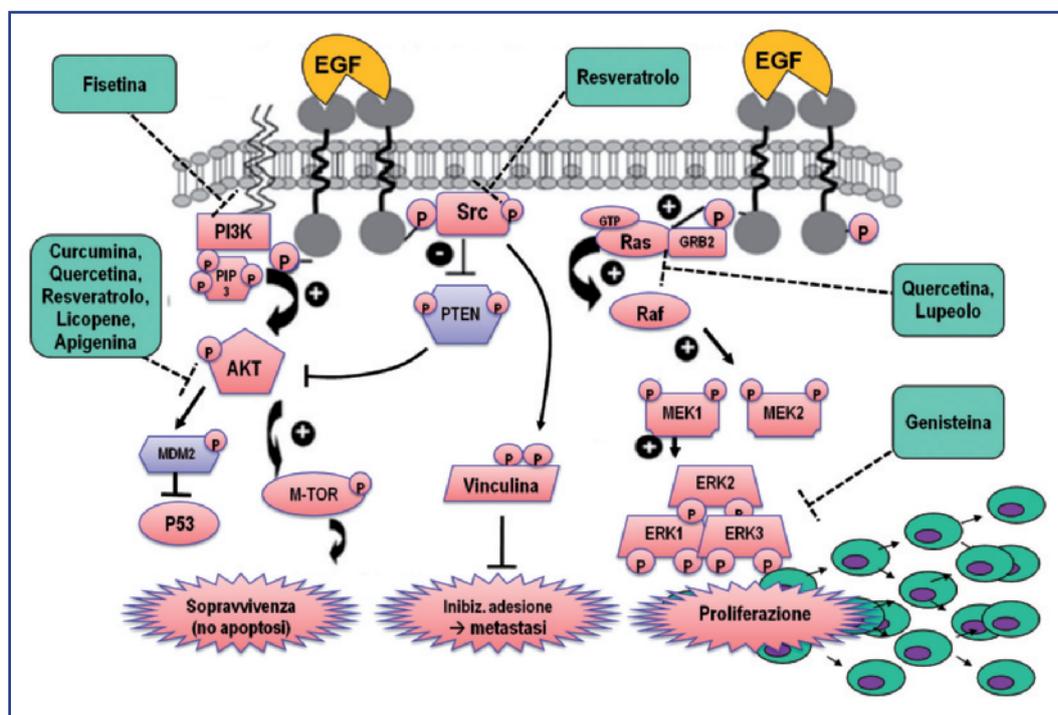
Gli oncogeni sono geni implicati nella crescita cellulare, capaci di produrre proteine anomale le quali, a loro volta, intervenendo sui delicati livelli di controllo della mitosi, trasformano il comportamento delle cellule in una versione maligna. Non è possibile illustrare tutte le molteplici vie di segnalazione degli oncogeni, che per di più formano sequenze e reti complesse, in dipendenza dai diversi fattori di crescita e recettori. A titolo di esempio, in figura 2 si riporta uno schema del fattore di crescita dell'epidermide (EGF), un importante mediatore dei processi di proliferazione e sopravvivenza cellulare in neoplasie epiteliali, soprattutto intestinali. Il recettore per EGF è una glicoproteina trans-membrana ad attività tirosin-chinasica. In seguito all'interazione recettore-ligando (o indipendentemente nel caso del tumore), si attiva la funzione tirosin-chinasica, con conseguente fosforilazione di numerose proteine coinvolte nella trasduzione del segnale proliferativo secondo due principali vie: a) la via Ras-Raf-MEK-ERK, coinvolta principalmente in processi proliferativi; b) la via PI3K-PTEN-AKT-mTOR coinvolta principalmente in processi di sopravvi-

venza cellulare<sup>1</sup>. Le chinasi traslocano nel nucleo, dove fosforilano diverse proteine che stimolano la trascrizione di vari geni implicati nella mitosi. Le mutazioni del gene ras sono frequenti, ad esempio avvengono in metà dei tumori del colon e in gran parte di quelli pancreatici. In una certa percentuale di carcinomi dell'esofago si trova un eccesso di espressione della proteina mTOR.

*Geni oncosoppressori*

Un'altra classe di mutazioni nel cancro sono quelle dei geni oncosoppressori (detti anche oncogeni recessivi o anti-oncogeni), i quali normalmente codificano per proteine che inibiscono la crescita cellulare, tramite processi enzimatici di fosforilazione, di fosfatasi, di proteolisi, ecc. Il primo gene oncosoppressore è Rb (mutato nel tumore retinoblastoma ma anche in altri tumori), codificante per la proteina pRb che controlla il ciclo cellulare. La proteina p53 ha molte funzioni connesse con la riparazione del DNA (quindi una sua mutazione favorisce la progressione della neoplasia), ma può indurre il suicidio cellulare (apoptosi) quando rileva un danno del DNA non riparabile (quindi un suo malfunzionamento mantiene in vita le cellule cancerose). I geni oncosoppressori BRCA (da breast cancer) non solo influenzano il ciclo cellulare, ma anche assistono nella riparazione del danno del DNA. Le cellule maligne

**Figura 2. Principali vie di trasduzione del segnale per fattore di crescita dell'epidermide (EGF) e punti di inibizione di alcune sostanze naturali. Sigle e abbreviazioni:**  
 PI3K = fosfatidilinositolo-3-kinasi; Src = sarcoma;  
 Ras = rat sarcoma;  
 Raf = Rapidly Accelerated Fibrosarcoma;  
 AKT (detta anche proteina chinasi B) = AK strain Transforming;  
 PTEN = Phosphatase and Tensin homolog;  
 BAD = Bcl-xL/Bcl-2-Associated Death promoter;  
 MEK = Mitogen activated kinase (1 e 2, dette anche MAP kinase kinases);  
 ERK = Extracellular signal-Regulated Kinase (dette anche MAPK 3,4,5);  
 MDM2 = Murine Double Minute2;  
 mTOR = mammalian Target Of Rapamycin;  
 GRB2 = Growth factor Receptor-Bound protein 2.



<sup>1</sup> Oncogeni, anti-oncogeni e relative proteine coinvolte nei sistemi di controllo dei segnali sono designati con sigle coniate dal primo tumore in cui furono identificati oppure dalla prima funzione ad essi attribuita; poiché le stesse proteine hanno molteplici funzioni e localizzazioni, le sigle sono puramente indicative.

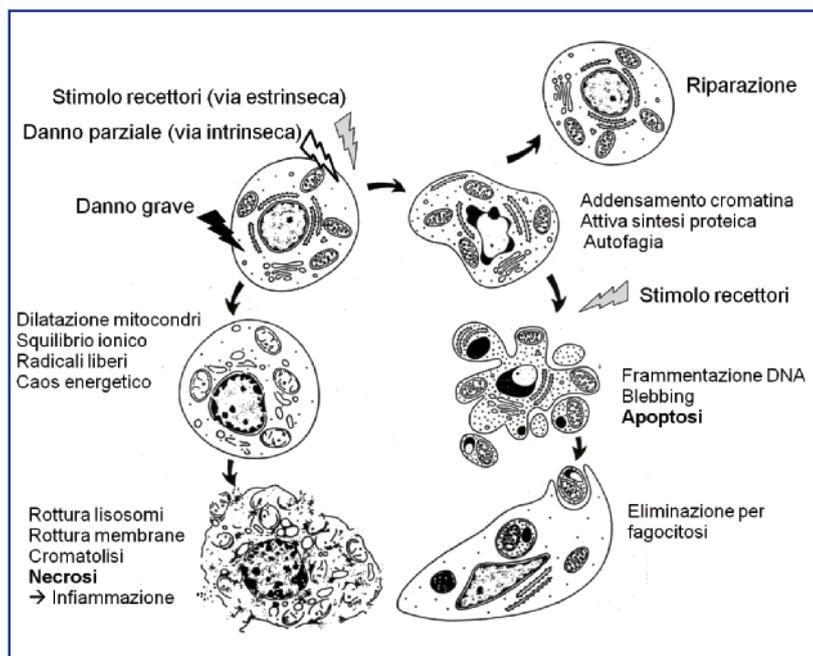
possono aggirare l'arresto del ciclo cellulare per l'attivazione dell'enzima telomerasi, responsabile della sintesi dei telomeri, estremità dei cromosomi che accorciandosi progressivamente nelle cellule normali limitano il numero di mitosi. Anche i vari geni che codificano enzimi implicati nelle difese dai radicali liberi si possono considerare tra le difese che limitano gli effetti negativi delle mutazioni.

*La morte cellulare*

Le cellule muoiono per necrosi o per apoptosi (figura 3). La via più "fisiologica" è l'apoptosi, che dà luogo a morte della cellula senza causare danno ai tessuti circostanti o significativi processi infiammatori, come avviene nel caso della necrosi. Nelle cellule dei mammiferi, l'apoptosi è innescata dall'attivazione di due vie principali: la via "intrinseca" che comporta la disgregazione della membrana dei mitocondri e la via "estrinseca" che parte dalla attivazione di un recettore pro-apoptotico sulla superficie cellulare (figura 4).

La via intrinseca è innescata dalla mancanza di fattori di crescita o come risposta a danno di DNA, stress ossidativo, ipossia, agenti chimici tossici, tra cui ovviamente i chemioterapici. Tali agenti portano al rilascio di citocromo c dai mitocondri, un passaggio controllato da proteine che governano la permeabilità della membrana mitocondriale esterna e possono essere sia proapoptotiche (Bax, BAD, Bak, Bok e altre), sia antiapoptotiche (Bcl-2, Bcl-xL e Bcl-w, le principali). Il citocromo c rilasciato per il danno mitocondriale interagisce con APAF-1 e caspasi-9, la quale promuove l'attivazione di caspasi-3, che a sua volta agisce come effettrice finale, tagliando molte proteine cellulari che includono proteine strutturali e proteine nucleari. Le caspasi sono normalmente sopresse dalle proteine IAPs. Quando una cellula riceve uno stimolo apoptotico, IAPs sono silenziate da SMAC, una proteina mitocondriale, che è rilasciata nel citoplasma.

La via estrinseca è innescata dall'attivazione dei "recettori di morte" e coinvolge l'attivazione della caspasi-8, che attiva direttamente la caspasi-3 causando apoptosi. Il TNF, prodotto principalmente dai macrofagi, è il principale mediatore estrinseco dell'apoptosi. Il recettore Fas è un altro recettore correlato. Caspasi 8 attiva anche la proteina citosolica BID con un processo di scissione: la BID troncata (tBID) trasloca ai mitocondri, facilita il rilascio del citocromo c e attiva la via intrinseca. Il complesso recettore di morte-FADD è regolato da cFLIP, che blocca l'attivazione di caspasi-8. Anche p53 promuove l'apoptosi, attivando Bax/Bad.



*Attività proteasomica*

Il proteasoma è un complesso proteasico multicatalitico che degrada molte delle proteine endogene, comprese quelle non correttamente conformate e quelle danneggiate, assicurando le normali funzioni cellulari. Questa via di degradazione svolge un ruolo essenziale in molti processi cellulari, fra cui la progressione del ciclo cellulare, la proliferazione, l'apoptosi e l'angiogenesi. L'azione di regolazione del proteasoma sul ciclo cellulare è dovuta al turn-over delle proteine di regolazione positive e negative: in una cellula sana, i proteasomi controllano quindi le varie fasi del ciclo cellulare.

Per accentuare la replicazione cellulare, i proteasomi frammentano proteine che inibiscono il ciclo cellulare, come per esempio gli inibitori delle chinasi ciclina dipendenti (cyclin-dependent kinase inhibitors, CKI). Nelle cellule cancerose, il proteasoma può giocare un ruolo importante nello sviluppo e progressione della patologia. Di conseguenza, si tratta di un punto focale di sensibilità alla azione degli inibitori del proteasoma, che portano a) all'accumulo di CKI (es P21 e p27) e all'arresto del ciclo cellulare e b) all'accumulo della proteina proapoptotica Bax oppure accumulo di IκB-α, inibitore del fattore anti-apoptotico NF-κB.

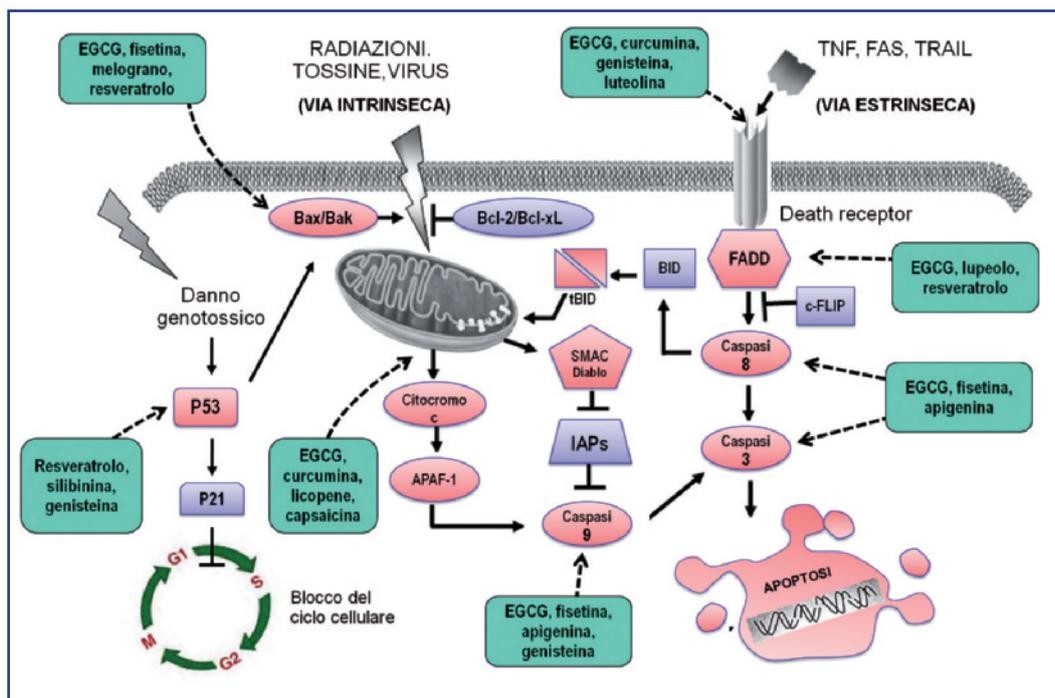
*Epigenetica e complessità*

Le anomalie morfologiche e di comportamento delle cellule cancerose dipendono anche da modificazioni epigenetiche (metilazione del DNA, acetilazione e fosforilazione degli istoni, formazione

**Figura 3. Morte cellulare per necrosi (sinistra) e per apoptosi (destra)**

Figura 4. Schema delle principali vie che portano alla apoptosi e punti di azione di alcune sostanze naturali.

**Figle e abbreviazioni:**  
**TNF** = Tumor Necrosis Factor; **FAS** = Fragment Apoptosis Stimulant; **TRAIL** = Tumor-necrosis-factor Related Apoptosis Inducing Ligand; **APAF-1** = Apoptosis Activator Factor-1; **Bcl-2** = B-cell lymphoma 2; **Bax** = Bcl-2-associated X protein; **Bak** = Bcl-2 homologous antagonist killer; **SMAC** = Second Mitochondrial Activator of Caspase; **IAPs** = Inhibiting Apoptosis Proteins; **FADD** = Fas-Associated protein with Death Domains; **cFLIP** = cellular caspase 8 (FLICE)-Inhibitory Protein; **FLICE** (caspasi 8) = Fas-associated protein with death domain-Like IL-1 $\beta$ -Converting Enzyme-inhibitory protein; **BID** = BH3 (Bcl-2 Homology-3)-Interacting Domain death agonist; **tBID** = Truncated BID.



di attrattori nelle reti di trasduzione del segnale. Qui esistono innumerevoli possibilità in cui fattori informativi esterni alla cellula, quindi di tipo alimentare, farmacologico, neuro immunologico, endocrinologico possono incentivare o rallentare la crescita delle cellule trasformate. Pertanto, le dinamiche della crescita neoplastica assumono un carattere di grande complessità [2;3].

### Complessi fitoterapici e alimenti

La pianta medicinale ma anche l'alimento ricco di principi attivi vegetali sono visti come sistemi unitari nei quali varie costituenti hanno proprie funzioni nell'assorbimento, metabolismo, biotrasformazione, farmacocinetica e farmacodinamica e tutte queste funzioni interagiscono [4]. Molte erbe sono tradizionalmente utilizzate per il trattamento dei tumori, di cui alcune tra le più rappresentative saranno qui illustrate [5-10]. Anche gli agenti dietetici possono essere utilizzati da soli o in combinazione con agenti chemioterapici convenzionali per impedire la formazione e la diffusione del cancro [11-15]. Segue una breve rassegna di alcune tra le più interessanti sostanze alimentari e fitoterapiche, studiate come complessi, estratti in toto o liofilizzati. Successivamente si tratteranno i principi attivi isolati da tali piante.

#### Pomodori

La dieta "mediterranea" e in particolare due suoi componenti rappresentativi, l'olio di oliva e il pomodoro, è associata a benefici per la salute che

comprendono una ridotta incidenza di malattie cardiovascolari e cancro [16]. Il pomodoro contiene sostanze con provato effetto anti-proliferativo su cellule cancerose, come il licopene e vari polifenoli, come la fisetina, la quercetina, la calconaringina, il kaempferolo 3-rutinoside e la quercetina 3-rutinoside (rutina), per un totale di 4-26 mg su 100 grammi secondo il tipo di cultivar. È accertata la capacità dei polifenoli contenuti nei pomodori di modulare la proliferazione *in vitro* di cellule del cancro prostatico alle dosi attorno a 50 microgrammi/ml.

#### Aglio e cipolla

Il genere *Allium* comprende circa 500 specie, di cui comunemente utilizzate sono aglio, cipolla, porri, erba cipollina, scalogno. Esse hanno dimostrato di avere applicazioni come antimicrobici, antitrombotici, antitumorali, ipolipidemizzanti, antiartritici e ipoglicemizzanti, anche se la base di evidenza è ancora relativamente scarsa. Negli ultimi anni, una vasta ricerca si è concentrata sulle potenzialità antitumorali dei vegetali agliacei e dei loro componenti, vale a dire allilsolfuri e flavonoidi (in particolare la quercetina, che è presente abbondantemente in cipolla) [16]. Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare gli effetti di prevenzione del cancro da parte di verdure e composti organo solforici estratti da alliacee: questi includono l'inibizione della mutagenesi, la modulazione di enzimi, l'inibizione della formazione di addotti di DNA, detossificazione di radicali liberi ed effetti sulla proliferazione cellulare.

### Frutti di bosco

I frutti di bosco contengono una vasta gamma di sostanze fitochimiche con proprietà biologiche, come antiossidanti, antitumorali, anti-neurodegenerative, anti-infiammatorie. Gli agenti chemiopreventivi presenti nelle bacche includono vitamine A, C, ed E, acido folico, calcio, selenio, beta-carotene, alfa-carotene, luteina, polifenoli come l'acido ellagico, acido ferulico, acido p-cumarico, antociani, quercetina, e diversi fitosteroli quali beta-sitosterolo, stigmasterolo e kaempferolo. La capacità di inibire lo sviluppo del cancro è stata studiata in laboratorio [17]. Gli estratti di frutti di bosco sono stati valutati per la loro capacità di inibire la crescita di linee cellulari di cancro (bocca, mammella, colon, prostata); lampone e fragola hanno mostrato gli effetti pro-apoptotici più significativi, senza alcun effetto su cellule normali. Le vie di segnalazione cellulare su cui si è visto l'effetto del mirtillo comprendono la diminuzione di fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K)/Akt e di NFκB, mentre la proteina chinasi C e la chinasi ERK non sono colpite.

### Rafano e broccoli

Ortaggi della famiglia delle crucifere e in particolare del genere *Brassica* stanno attirando sempre maggiore attenzione come alimenti sani a causa del loro contenuto di glucosinolati e isotiocianati di cui è stato mostrato un effetto chemiopreventivo su varie linee di carcinomi umani [18]. Gli isotiocianati contengono nella loro struttura un atomo di zolfo, responsabile del caratteristico odore prodotto dalla cottura troppo prolungata del cavolo e dei suoi cugini appartenenti alla famiglia delle crucifere. Alcuni isotiocianati possiedono proprietà antitumorali più potenti degli altri, come il sulforafano, presente nei broccoli. Va anche segnalato che foglie e gambo di *Raphanus sativus*, di solito scartati dalla alimentazione, hanno azione antiossidante e detossificante di radicali. Le foglie hanno contenuto polifenolico di circa 80 mg/g di estratto secco, paragonabile a quello delle fonti tradizionali ricche come il tè verde. I polifenoli sono catechina, acido protocatecuico, acido siringico, acido vanillico, acido ferulico, acido sinapico, acido o-cumarico, miricetina, e quercetina.

### Olio d'oliva

L'olio extra vergine di oliva è particolarmente ricco di polifenoli come lupeolo e oleuropeina. Frazioni polifenoliche estratte direttamente da olio extra vergine di oliva hanno dimostrato di inibire colture di linee cellulari di cancro del colon, mediante inibizione dell'enzima acido-grasso sintetasi. L'oleuropeina è il caratteristico polifenolo

che concorre a formare il sapore amaro delle olive e delle foglie di olivo: il sapore amaro è importante in quanto difende la pianta dagli attacchi parassitari. Durante la maturazione dell'oliva, essa si scinde per idrolisi e svolge una spiccata funzione antiossidante. Inoltre è considerata una sostanza nutraceutica poiché *in vitro* ha un effetto positivo contro le cellule di cancro della mammella e altri tumori [19].



### Soia

Vari studi hanno suggerito che gli isoflavoni della soia esercitano effetti inibitori contro il cancro alla prostata [20]. Probabilmente gli estratti di soia, contenenti una miscela di isoflavoni di soia e di altri componenti bioattivi, sono agenti più potenti come chemio-preventivi rispetto agli isoflavoni di soia individuali. Nessun cambiamento significativo del ciclo cellulare o apoptosi sono stati osservati in cellule non-cancerose trattate con estratti di soia, suggerendo che gli effetti dell'estratto di soia sono tumore-specifici. Si suggerisce che i prodotti alimentari che recano una combinazione di principi attivi possono essere più efficaci e più sicuri come agenti chemiopreventivi di singoli composti. Quest'approccio "food-based" è interessante per lo sviluppo di raccomandazioni di sanità pubblica per la prevenzione del cancro alla prostata.

### Germoglio di grano

Recentemente sono stati indagati gli effetti del germoglio di frumento (estratti idroalcolici) nel carcinoma del colon umano. La frazione polifenolica è stata in grado di inibire la funzionalità del proteasoma a basse concentrazioni. L'estratto di germogli di grano innesca la via apoptotica in cellule di carcinoma della cervice uterina e di plasmocitoma, attraverso l'inibizione selettiva del proteasoma delle cellule tumorali, mentre una coltura di cellule normali è resistente ai trattamenti [21]. Due elementi (un polifenolo e una frazione proteica) hanno esercitato un effetto inibitorio *in vitro* sull'attività del proteasoma. Questi risultati forniscono ulteriori prove a sostegno del possibile utilizzo di estratti naturali di grano come coadiuvanti nei trattamenti contro il cancro [22].

### Miele

Il miele è stato usato da tempo sia in usi medici e domestici, ma recentemente è stata rivalutata la proprietà nutraceutica contro diverse malattie,





come cancro, malattie coronariche, malattie infiammatorie, degenerazione neurologica, l'invecchiamento. In tale situazione, il miele è studiato come fonte di composti fenolici e altri antiossidanti come l'acido ascorbico. Alcuni semplici polifenoli trovati nel miele, vale a dire acido caffeico, galangina, quercetina, kaempferolo, acacetina, pinocembrina e apigenina, si possono considerare come promettenti agenti complementari nella prevenzione e nel trattamento del cancro [23].

#### Tè

Il tè, la bevanda più consumata nel mondo oltre all'acqua, è derivato dalla pianta di *Camellia sinensis* e viene elaborato in modi diversi in diverse parti del mondo. All'interno di alcune regioni della popolazione mondiale, studi epidemiologici hanno identificato un possibile ruolo del tè verde nella prevenzione di alcuni tumori, in particolare quello della prostata. Inoltre, i modelli animali hanno dimostrato che i polifenoli del tè verde, possono ritardare lo sviluppo e la progressione del cancro. Una tipica bevanda prodotta con tè verde contiene 240-320 mg di catechine e 20-50 mg di caffeina. Le catechine sono composti polifenolici incolori che si ossidano facilmente, dando origine ad imbrunimenti; sulle cellule cancerose sono attive particolarmente epigallocatechina (EGC) e epigallocatechina gallato (EGCG), suggerendo che la presenza dei tre gruppi ossidrilici adiacenti (pirogallolo o gruppo galloilico) nella molecola sia un fattore chiave per l'attività [24].

#### Uva e semi d'uva

La buccia dell'acino d'uva nera contiene rilevanti concentrazioni di resveratrolo, un fenolo non flavonoide cui recentemente sono state attribuite molte proprietà benefiche tra cui quella antitumorale. Tuttavia, va tenuto presente che, affinché questa molecola abbia effetti anti-cancerosi, è necessario che ve ne sia una concentrazione elevata nel sangue, difficilmente raggiungibile con l'alimentazione. Altre Ricerche hanno permesso di individuare in *Polygonum cuspidatum* (pianta erbacea-arbustiva tipica di luoghi acquitrinosi e paludosi) quantità notevoli, parecchio superiori a quelle della vite, di resveratrolo e di diverse altre fitoalessine. Va comunque notato che degli effetti antitumorali sono stati descritti anche in uva bianca priva di resveratrolo [25]. Anche nei semi d'uva vi sono composti come l'acido gallico, catechina, epicatechina e loro procianidine-oligomeri, con effetti anti-tumorali nel cancro mammario, polmonare e gastrico, senza influenzare la vitalità delle cellule normali.

#### Rosmarino

Le foglie di *Rosmarinus officinalis* contengono vari composti attivi tra cui l'acido carnosico e l'acido rosmarinico. Anche la salvia contiene tali sostanze. Estratti di rosmarino sono stati applicati alle linee cellulari umane di cancro del polmone a piccole cellule, della prostata, del fegato, della mammella, e leucemia mieloide cronica. Gli estratti hanno esercitato vari effetti citotossici contro diverse linee cellulari a dosi relativamente basse (tra 12 e 47 microgrammi/ml) [26].

#### Vischio

Il *Viscum album* è molto utilizzato nella terapie dei tumori, soprattutto nella medicina antroposofica, anche se le evidenze convincenti e definitive sono difficili da raggiungere [27]. Probabilmente il vischio agisce sia con meccanismi diretti contro le cellule cancerose, sia con meccanismi indiretti, sostenendo il sistema immunitario. Sulle cellule leucemiche Jurkat l'estratto di vischio agisce con forte azione pro-apoptica [28].

#### Aloe vera

L'*Aloe vera* è un rimedio molto popolare per una varietà di condizioni, soprattutto legate a patologie infiammatorie cutanee (dermatiti), ma talvolta è usato come rimedio contro il cancro. Esistono poche prove di un'efficacia di questa pianta nei tumori. Qualche recente studio suggerisce un effetto antiproliferativo *in vitro* su cellule cancerose [29]. L'aloè è stata utilizzata anche in combinazione con il miele per ottenere un effetto sinergico [30].

#### Altre piante

Esistono molte altre piante medicinali o alimentari di cui sono stati dimostrati effetti citotossici su cellule cancerose, che per ragioni di spazio qui possono solo essere citate: *Panax ginseng* [31], *Oenothera biennis* [32], *Arnica montana* [33], *Urtica dioica* (ortica) [34], *Cynara scolymus* (carciofo) [35], *Thymus vulgaris* (timo) [36], *Piper methysticum* (Kava) [37], *Zingiber officinale* (Ginger) [38], *Lactuca sativa* (lattuga) [39], *Punica granatum* (melograno) [40]. Estratti di mela, uva, cipolle e fragole inibiscono la crescita di cellule leucemiche, probabilmente mediante un blocco dei proteasomi [21]. In questo modello di cellulare, mela e uva erano più potenti di pomodoro e sedano, ma meno potenti di un estratto di tè verde, mentre l'estratto di fragola era inattivo.

#### Medicinali omeopatici

Vi sono poche evidenze di effetti "in vitro" di medicinali omeopatici, ottenuti mediante procedu-

re di diluizione e succussione (oltre il limite di Avogadro-Loschmidt). Autori americani hanno riportato [41] un effetto anti-proliferativo di *Sabal serratula* su linee cellulari del cancro prostatico. *Thuja occidentalis* e *Conium maculatum* non hanno avuto effetti. Secondo altri autori, un estratto grezzo di *Ruta graveolens* [42] ha provocato effetti citotossici su cellule del linfoma ascitico di Dalton e del carcinoma ascitico di Ehrlich. Infine è stato recentemente pubblicato un lavoro attestante l'effetto citotossico di *Carcinosinum*, e *Phytolacca decandra* su cellule di carcinoma del seno (MCF-7) [43]. Va comunque precisato che l'obiettivo primario dell'omeopatia è la cura dell'individuo nella sua complessità psicofisica (riattivazione omeodinamica e sistemica mediante il "simile"), non solo e non tanto la lotta contro il tumore [44; 45].

### Principi attivi

I metaboliti secondari costituiscono una riserva chimica molto diversificata di piccole molecole prodotte dalle piante come risposta alle condizioni ambientali e all'interazione con altri organismi. Molte di queste molecole hanno diverse attività biologiche, che le rendono interessanti dal punto di vista farmacologico, nutraceutico o di integrazione alimentare (Figura 1). Tra i molti composti candidati, molti fanno parte dei polifenoli, tra cui i più importanti sono i flavonoidi. La struttura base dei flavonoidi è costituita da 15 atomi di carbonio organizzati in due anelli aromatici (A e B), legati da un ponte a 3 atomi di carbonio, ciclizzato a formare l'anello eterociclico (C) cui è legato ossigeno. Queste strutture possono presentare diverso grado di glicosilazione, idrossilazione, metossilazione ecc. in diverse posizioni, dando origine a una vasta gamma di molecole. La tabella 1 riporta un elenco schematico delle caratteristiche dei principali principi attivi, dei quali alcuni sono di seguito illustrati in maggiore dettaglio.

#### (-)-epigallocatechina-3-gallato (EGCG)

L'EGCG diminuisce la vitalità delle cellule e promuove l'apoptosi nelle linee cellulari di cancro, ma non nelle cellule normali [24]. EGCG induce apoptosi in cellule di cancro umano della prostata; la stessa sostanza, in dosi basse sensibilizza le cellule alla apoptosi indotta da tumor-necrosis factor (TRAIL) [15]. L'EGCG promuove l'apoptosi attraverso la stabilizzazione di p53, la regolazione negativa dell'attività di NF-kB, l'attivazione delle caspasi, la variazione del rapporto di Bax/Bcl-2, l'attività chimotripsina-simile del proteasoma 20S purificato e il proteasoma 26S nei lisati di cellule

tumorali. L'EGCG (come anche luteolina, quercetina, kaempferolo, apigenina e taxifolina) inibisce selettivamente l'attività acido-grasso sintetasi (enzima fondamentale per la formazione delle membrane cellulari che è super-espresso in molte linee cancerose) e causa l'apoptosi nelle cellule cancerose, ma non nei fibroblasti non tumorali.

#### Genisteina

La genisteina (5,7,4'-trihydroxyisoflavone) è l'isoflavone predominante derivato prevalentemente dalla soia, ma si trova anche in altri legumi come piselli, lenticchie, fagioli. Questo composto importante possiede una grande varietà di attività biologiche [46;47], intervenendo sulle cicline regolatrici del ciclo cellulare e sulla famiglia Akt delle proteine di trasduzione del segnale. La genisteina inibisce una tirosin chinasi (PTK), che è coinvolta nella fosforilazione di residui in tirosina di recettori di membrana, inibisce la topoisomerasi II, che partecipa alla replicazione trascrizione e riparazione del DNA. A basse concentrazioni, simili a quelle raggiunte attraverso consumi alimentari, la genisteina può inibire i processi pro-metastatici come il distacco delle cellule, la migrazione e l'invasione, attraverso una varietà di meccanismi, tra cui il fattore di crescita trasformante-beta [14].

#### Curcumina

La curcumina (diferuloilmetano) è un polifenolo derivato dalla pianta di *Curcuma longa*, comunemente nota come la curcuma, usata come spezia nel subcontinente indiano. La curcumina ha dimostrato un effetto anti-proliferativo in varie linee cellulari ed è un inibitore del fattore di trascrizione NF-kB e dei prodotti genici a valle (tra cui c-myc, Bcl-2, COX-2, NOS, ciclina D1, TNF- $\alpha$ , le interleuchine e MMP-9) [48]. La curcumina riduce l'espressione di vari recettori per fattori di crescita, di molecole di adesione, di fattori angiogenetici. La linea cellulare di cancro della prostata LN-CaP è poco suscettibile alla apoptosi indotta dal ligando correlato al TNF (TRAIL), ma in presenza di basse dosi di curcumina (10 micromol/L) il trattamento con TRAIL induce significativo aumento di frammentazione di DNA, attivazione caspasi-3 e -8, scissione del BID e rilascio di citocromo c. Ciò significa che nell'apoptosi indotta dalle sue sostanze la via estrinseca (recettore mediata, in questo caso promossa dal TRAIL che è correlato all'infiammazione) è potenziata da quella intrinseca (in questo caso indotta dalla curcumina).

#### Quercetina

Uno dei principali flavonoidi assunti con la dieta è la quercetina [49]. Essa interagisce con recettori e



**A basse concentrazioni, simili a quelle raggiunte attraverso consumi alimentari, la genisteina può inibire i processi pro-metastatici**



**Anche l'iperplasia prostatica benigna in via di sviluppo può essere influenzata positivamente da licopene**

modula diverse vie di trasduzione del segnale che coinvolgono MEK/ERK e Nrf2/keap1, associati con i processi di infiammazione e carcinogenesi. La quercetina riduce l'espressione di ciclina B1, induce l'inibitore di p21 CDK con una concomitante diminuzione della fosforilazione di pRb, che inibisce la progressione del ciclo cellulare bloccando E2F1 [50]. Viste le notevoli correlazioni tra infiammazione e tumori, è interessante notare come la quercetina sia stata proposta sia come antinfiammatorio sia come antineoplastico [51;52]. A riprova di tale complessità noi abbiamo dimostrato che la quercetina è in grado di provocare un aumento del rilascio di istamina dai basofili attivati da peptidi batterici (quindi un effetto potenziante le difese aspecifiche) mentre provoca una forte inibizione quando i basofili sono attivati da anti-IgE (quindi un effetto antiinfiammatorio e anti-allergico) [53]; questi effetti si riscontrano a dosi molto basse, ottenibili nel plasma mediante integrazione nella dieta. Queste evidenze sono importanti per le relazioni tra infiammazione, angiogenesi e tumori, in cui anche i basofili sono coinvolti.

#### *Resveratrolo*

Il resveratrolo (3,5,4'-triidrossistilbene) è una delle fitoalessine prodotte naturalmente da parecchie piante tra cui la vite, in difesa da agenti patogeni quali batteri o funghi, cui è attribuita azione antiaterogena e antitrombotica. Il resveratrolo si è guadagnato una notevole attenzione per le sue proprietà anti-cancro, soprattutto come potenziale chemio preventivo [54;55]. Il resveratrolo ha effetti pro-apoptotici perché danneggia le funzioni mitocondriali, la catena respiratoria, l'espressione genica, la acetilazione o fosforilazione della proteina p53. Questo polifenolo influisce anche sulla distribuzione dei "death receptors" e facilita la formazione di un complesso che attiva la segnalazione per la morte cellulare. Infine, in vari tipi di cancro, il resveratrolo si comporta come un "chemiosensibilizzante", che abbassa la soglia di induzione di morte cellulare da parte di agenti antitumorali classici e neutralizza chemioresistenza delle cellule tumorali.

#### *Lycopene*

Il licopene è un carotenoide che dà il colore rosso ai pomodori, ma è contenuto anche in albicocca, papaia, anguria e pompelmo rosa. È stato suggerito che i carotenoidi possono modulare i processi riguardanti la mutagenesi, cancerogenesi, differenziamento cellulare e la proliferazione. Il meccanismo inibitorio è stato associato con soppressione della via di segnalazione fosfatidilinositolo 3-chinasi/Akt, di mTOR e up-regolazione

di proteine apoptotiche come Bax e Fas ligando, riduzione di ciclina D1 e conseguente arresto del ciclo alla fase G0-G1. Va segnalato che le cellule epiteliali della prostata normale sono ancora più sensibili all'inibizione della crescita esercitata dal licopene rispetto alle cellule tumorali, indicando che anche l'iperplasia prostatica benigna in via di sviluppo può essere influenzata positivamente da licopene. È stato dimostrato un sinergismo tra componenti del pesce (acido eicosapentaenoico) ed il licopene nel bloccare la crescita di cellule del cancro del colon [56].

#### *Fisetina*

La fisetina (3,3',4',7-tetrahydroxyflavone) si trova nella frutta e verdura, come fragole, mele, cachi, uva, cipolle e cetriolo. Ha molte attività tra cui la neurotrofica, anti-ossidante, antinfiammatoria e anti-angiogenetica. In cellule di cancro della prostata in coltura ha mostrato notevole attività pro-apoptotica, e poca o nulla attività su quelle normali [57].

#### *Lupeolo*

Il lupeolo è uno dei triterpenici che si trovano nella frutta, come olive, mango, fragola, uva e fichi, molte verdure, e in diverse piante medicinali. Oltre a varie attività (anti-infiammatoria, anti-artritica, anti-mutagena, e persino anti-malarica) il lupeolo ha dimostrato di possedere proprietà antitumorali *in vivo* e *in vitro* nel tumore della prostata, del pancreas e nelle cellule B linfoma non-Hodgkin-2[58]. Il meccanismo si baserebbe sulla produzione di specie reattive dell'ossigeno, seguita da induzione della via mitocondriale che porta alla morte cellulare. Secondo altri autori si tratta di un agente "multi-target" con un potenziale anti-infiammatorio e regolatore sulle cellule dei tessuti. Le azioni sulle cellule sono su passaggi chiave come il fattore nucleare kappa B (NFkB), Fas, K-ras, fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K)/Akt e Wnt/beta-catenina, c-FLIP [59]. È interessante notare che dosi efficaci sulle cellule cancerose non presentano alcuna tossicità per le cellule normali e i tessuti.

#### *Nobiletina*

La nobiletina è un flavone poli-metossilato isolato dalla buccia del mandarino tangerino, solubile nei solventi organici e poco in acqua. L'interesse per questo composto è stato ripreso da quando diversi dati sperimentali indicano che è una molecola con proprietà chemiopreventive per i tumori. La nobiletina sembra essere un inibitore abbastanza affine di elementi della via delle MAPK, come c-Raf e MEK1. In aggiunta bloccherebbe l'utilizzo dei fosfoinositidi da parte delle

fosfolipasi C e della PI3K. Entrambe le vie sono attivamente utilizzate dalle cellule tumorali nella loro crescita incontrollata.

#### Silibinina

La silibinina è il principale principio attivo di silymarina, la miscela di flavonolignani estratta dai semi di cardo mariano (*Silybum marianum*), composto di silibinina, isosilibinina, silicristina, sili-dianina. Sia studi *in vitro* sia ricerca sugli animali suggeriscono che la silibinina ha proprietà epato-protettiva contro le tossine e proprietà anti-cancro contro le cellule umane di adenocarcinoma della prostata, di cancro della mammella (estrogeno-dipendenti e indipendenti), di carcinoma della por-tio, di cancro del colon e di carcinoma polmonare di vario tipo istologico. La silibinina ha bassissima tossicità su cellule normali mentre ha chiaramente dimostrato l'inibizione della cellula tumorale per più vie di segnalazione, l'inibizione dell'angioge-nesi, la chemiosensibilizzazione e l'inibizione di invasione metastatica. Le attuali conoscenze indicano che tale sostanza regola più vie cellulari proliferative nelle cellule tumorali, tra cui tirosin-chinasi, il recettore degli androgeni, STATs, NF-kB, c-myc [60].

#### Allicina

Allicina (tiosulfonato di allile) è il più noto elemento biologicamente attivo dell'aglio appena schiacciato. Il diallil bisolfuro presente nell'olio estratto dall'aglio è stato studiato per il suo effetto antiproliferativo sulle cellule di cancro alla prostata (PC3) *in vitro*, osservando soppressione della crescita delle cellule, induzione di danno al DNA in modo dose dipendente, rispetto al controllo. Sulla proliferazione cellulare delle linee di cancro del colon allicina esercita un effetto cito-statico tempo- e dose-dipendente. Il trattamento con allicina porta le cellule a morte per apoptosi, aumento dei livelli di Bax e maggiore capacità di rilascio di citocromo c dai mitocondri al citoplasma, traslocazione di fattore Nrf2 [61].

#### Acido carnosico

L'acido carnosico è un diterpene benzenediolico naturale che si trova nel rosmarino (*Rosmarinus officinalis*) e la salvia comune (*Salvia officinalis*). Foglie essiccate di rosmarino o salvia contengono 1,5-2,5% di acido carnosico. Questa sostanza naturale ha mostrato proprietà inibitrici sulla crescita di molte cellule cancerose [26].

#### Vitamina E

La vitamina E si riferisce a un gruppo di composti naturali: i tocoferoli, tocotrienoli, e loro derivati

naturali e sintetici. Degli otto tocoferoli diversi inclusi nel termine di vitamina E,  $\alpha$ -tocoferolo spesso esercita funzioni specifiche ed è la forma predominante della vitamina E nel plasma e tessuti, mentre  $\gamma$ -tocoferolo, e non  $\alpha$ -tocoferolo, è la principale forma nella dieta. Oltre alla sua funzione antiossidante, la vitamina E ed i suoi analoghi sono in grado di modulare il fattore di crescita trasformante- $\beta$  e di regolare il ciclo cellulare attraverso l'arresto della sintesi del DNA in cellule di cancro della prostata [62]. L'induzione di apoptosi con aumento di espressione di Fas sulla membrana, la riduzione della produzione del fattore di crescita vascolare endoteliale, e l'inibizione delle metalloproteinasi della matrice sono altri meccanismi attraverso cui la vitamina E inibisce la carcinogenesi.

### Biodisponibilità e interazioni

Nonostante le numerose prove degli effetti delle sostanze naturali, è necessario precisare che non è possibile dedurre direttamente una sicura efficacia clinica per due ragioni: la prima perché i modelli *in vitro* sono sempre riferiti a linee cellulari, che non è detto siano rappresentative delle cellule del cancro umano che si vorrebbe trattare, la seconda perché le dosi usate *in vitro* non sono sempre le stesse che sarebbero raggiungibili nel tessuto *in vivo*. Naturalmente, la biodisponibilità dipende anche dalla via di somministrazione e dalla posizione del bersaglio: la cavità orale e il tratto digestivo, che sono a diretto contatto con le sostanze assunte per via orale, possono rappresentare bersagli per la chemioprevenzione più facilmente raggiungibili rispetto agli organi interni. Esiste anche il problema degli effetti bifasici, o "ormetici". Ad esempio, sebbene la genisteina abbia molte azioni potenzialmente terapeutiche, la sua attività bifasica (citotossica a concentrazioni elevate e vitalizzante a basse concentrazioni), impone cautela nel determinare le dosi terapeutiche [47]. Il resveratrolo in dosi molto basse agisce come un agente anti-apoptotico, in alte dosi come pro-apoptotico sulle cellule tumorali, ma anche deprime la funzione cardiaca [63]. Naturalmente questo tipo di effetti bifasici si nota spesso in specifici modelli cellulari, ma non costituisce una regola generale, come dimostrato anche da noi per la quercetina sui leucociti basofili [53].

### Interazioni

Farmaci a base di erbe o estratti purificati contengono una combinazione di principi attivi, che interagiscono tra loro e anche con gli altri farmaci prescritti, con la possibilità teorica di migliorare



**La Silibina  
presente nei  
semi di cardo  
mariano ha  
proprietà  
epatoprotettive  
ed è attiva  
contro varie  
cellule  
cancerose**

**Tabella 1. Principi attivi di sostanze alimentari e fitoterapiche e loro meccanismi d'azione**

Sostanza	Contenuta in	Dosi	Cellule bersaglio
Epigallocatechina 3-gallato (EGCG)	Tè verde, mele, pere, lamponi, cioccolato	10-80 µmol/L	Ca prostata, cellule della prostata infettate da virus SV40
		IC50 1-10 µmol/L	Linee cellulari leucemia, mammella, prostata
		2 µmol/L	Linea Ca colon
Genisteina	Semi di soia, legumi	10-70 µmol/L	Linea Ca prostata
		100 µmol/L	Linea Ca prostata
		IC50 = 70 µmol/L	Cellule colon, prostata
Curcumina	Curcuma longa	40 µmol/L	Ca Prostata, Ca vescica
		20-40 µmol/L	Linee Ca prostata
		1-100 µmol/L	Ca prostata
Quercetina	Cipolla, uva, mela, frutti di bosco	1-10 µmol/L	Cellule Neuro 2, HeLa, Ca del colon
		IC50 = 5 µmol/L	Linee Ca mammella, prostata e astrocitoma
		10 nmol/L a 1 µmol/L	Ca polmone e laringe
		IC50: 3,5 µmol/L	Leucemia (cellule Jurkat T)
		10 µmol/L	Linee Ca colon e tumori colorettali primitivi
Resveratrolo	Uva nera, vino rosso, arachidi, frutti di bosco	20 µmol/L	Linea Ca pancreas
		10-40 µmol/L	Neuroblastoma
		10 µmol/L	Linee di Ca della mammella
		100 µmol/L	Cellule tumorali varie
		50 µmol/L	Linee PC-3 e DU145
Licopene	Pomodori, albicocca, papaia, anguria	1-30 µmol/L	Linee Ca prostata
		100 nM	Linee Ca prostata
Fisetina	Fragole, mele, cachi, uva, cipolle e cetriolo	0.3-3.0 µmol/L	Linee Ca prostata
Miricetina	Fragole, mele, cachi, uva, cipolle e cetriolo	10-60 µmol/L	Linee cellulari LNCaP, CWR22R 1, e PC-3
Miricetina	Uva, bacche, avocado	IC50: 10-12 µmol/L	Leucemia umana K562 e Jurkat T
Kaemferolo	Mela, broccoli, noci, uva, cavolini di Bruxelles	IC50: 10 µM	Leucemia (Jurkat T)
Lupeolo	Olive, mango, fragola, uva e fichi, aloe vera	1-30 µmol/L	Cellule di Ca della prostata ormono-sensibili
		400-600 µmol/L	Linee Ca prostata
Apigenina (4',5,7-trihydroxyflavone)	Sedano, prezzemolo, camomilla, miele	1-10 µmol/L	Linfoma (PEL), Jurkat (linea leucemia T)
		16-60 µmol/L	Vari tipi di cellule
Silibinina	Cardo mariano	25-200 µmol/L	Linea di Ca prostata che esprime CD44
		10-75 µmol/L	Carcinoma a grandi cellule (H1299 and H460) e bronco alveolare (H322).
		50-200 µM	Cellule di Ca colorettale LoVos
Acido carnosico	Salvia, rosmarino	IC(50) = 12.5 - 47.5 microg/ml	Linee di carcinoma a piccole cellule del polmone, prostata, fegato, leucemia, mammella.
Allicina (diallyl-tiosulfato)	Aglio	6.2 - 310 µmol/L	Cellule di Ca del colon
Emodina	Rabarbaro, aloe	50 µmol/L	Linee cellulari di adenocarcinoma pancreatico
Saponine	Semi di soia	25-100 p.p.m.	Adenocarcinoma colon
Oleuropeina	Oliva	200 µg/mL	Cellule di Ca mammella
		20-50 µmol/L	Cellule Ca colon SW620
Isotiocianati (sulforafano)	Cavoli, cavolini di Bruxelles	3.5-7.08 microg/mL	Linea di Ca colorettale

\* Per ragioni di spazio non è possibile citare tutta la vastissima bibliografia, che è riportata in modo essenziale nel testo e disponibile eventualmente presso l'autore o nelle banche-dati internazionali

(sinergismo) ma anche di diminuire (antagonismo) l'effetto terapeutico. Le sostanze naturali possono teoricamente interagire negativamente con le terapie convenzionali in vari modi: a) interazione diretta tra sostanze diverse, che ne riduce la biodisponibilità o l'efficacia, b) aumento del metabolismo epatico e quindi dell'inattivazione ed escrezione dei farmaci, c) protezione delle cellule dagli effetti citotossici basati sullo stress ossidativo, meccanismo utilizzato da parecchi farmaci e dalle radiazioni ionizzanti. La contemporanea assunzione di bortezomib (un inibitore del

proteasoma che ha attività terapeutica nel trattamento del mieloma multiplo), di polifenoli come quercetina e miricetina ha dimostrato di invertire gli effetti del farmaco, impedendo alle cellule maligne di entrare in fase di apoptosi. Questo effetto inibitorio è stato associato a reazioni chimiche tra la quercetina e il gruppo acido boronico del farmaco. L'azione antiossidante degli antociani in alcune condizioni potrebbe inibire l'effetto citotossico di altri composti usati per distruggere le cellule tumorali. Le complesse interazioni tra sostanze naturali, cellule tumorali e farmaci im-

Effetto	Meccanismo/i d'azione*
Apoptosi	Blocco NF-κB, P53-Bax aumento Bax/diminuzione Bcl-2 Inibizione di acido grasso sintetasi (FAS)
Blocco del ciclo cellulare in G0/G1	Inibizione del proteasoma, inibizione di NF-κB
Inibisce crescita delle metastasi in modello murino	Effetto non correlato con quello antiossidante
Inibizione di crescita e apoptosi	Effetto ridotto da inibitore di caspasi-3
Inibizione espressione di geni	Diminuzione di DNA topoisomerasi II, cdc-6, e MAPK,
Apoptosi	Inibizione proteasoma, di espressione di p27, IκB-alfa e Bax
Apoptosi, arresto ciclo in fase G2/M	Inibizione di cdc2 chinasi
Sensibilizza a TRAIL	Inibizione Akt, Bcl-2, Bcl-xL, X-IAP, induzione Bax, Bak, attivazione caspasi-3 e -9
Potenzia apoptosi indotta da TNF	Diminuzione di Bcl-2 and Bcl-xL e attivazione di caspasi-3 e -8
Apoptosi	Inibizione del proteasoma
Inibizione della crescita	Inibizione di enzima gliossalasi
Inibizione crescita	Lega a recettori per estrogeni tipo II
Apoptosi	Inibizione del proteasoma, inibizione di PI3K-Akt
Inibizione crescita	Inibizione di p21-ras oncogene
Inibizione crescita	Diminuisce attività di tirosin chinasi legata a epidermal growth factor receptor (EGFR)
Apoptosi	Riduzione di Hsp72, Hsp27, procaspasi-3, Multidrug Resistance Protein e PKB
Arresto del ciclo cellulare in fase G1	Lieve danno al DNA, diminuzione fosforilazione di pRb, inibizione del E2F1 e progressione G1/S.
Sensibilizza le cellule resistenti a docetaxel all'effetto di TRAIL	Inibizione tyrosin chinasi, Src e Jak chinasi
Apoptosi	Sensibilizza ad agenti che legano i death receptors, diminuita fosforilazione di Akt
Inibisce crescita, induce apoptosi	Aumenta espressione di Bax, Bak, TRAIL, diminuisce Bcl-2, Bcl-xL, sopravvive e X-IAP
Arresto mitotico in fase G0/G1, apoptosi	Diminuzione di ciclina D1, E, cdk-4, soppressione della fosforilazione di pRb, diminuita attivazione di AKT
Apoptosi	Riduzione potenziale di membrane dei mitocondri, induzione del rilascio di citocromo c
Diminuisce vitalità, apoptosi	Inibizione di PI3K, di Akt, aumento di Smac/Diablo, attivazione di caspasi-3, -8 e -9.
Inibisce crescita, induce Apoptosi	Stimola topoisomerasi I e II, inibizione del proteasoma, accumulo di Bax e IκB-alfa, attivazione di caspasi-3
Apoptosi	Inibisce proteasoma, induce Bax e IκB-alpha, attivazione di caspasi-3
Morte cellulare non specificata	Incremento nell'espressione della proteina FADD e del recettore Fas
Antiproliferativo, arresto in fase G2/M, apoptosi	Aumento di geni per Bax, caspasi-3 e -9, APAF-1 diminuzione di Bcl-2
Apoptosi	Soppressione della via AKT/PKB, inibizione del proteasoma, accumulo di Bax e IκB
Apoptosi	Inibizione del proteasoma
Inibisce metastasi	Inibisce espressione proteine di adesione
Inibisce crescita	Modula i livelli di chinasi ciclina-dipendenti (CDKs), ciclina (D1, D3, and E), riduce fosforilazione di Rb.
Inibisce crescita in G(1), a dosi alte causa morte cellulare	Inattiva caspasi -3 e -9, aumenta inibitori di chinasi ciclina dipendenti (p21 e p27).
Citotossicità	Effetto citotossico misurato come MTT (aumento permeabilità di membrane)
Apoptosi	Diminuisce Bcl-2 e aumenta BAX
Inibizione di proliferazione	Diminuisce PARP
Blocco crescita, autofagia	Riduzione di chinasi ciclina-dipendente (CDK-2)
Diminuita vitalità, inibizione proliferazione, apoptosi	Blocco della transizione G(1)-S
Inibizione proliferazione	Diminuisce acido grasso sintetasi
Apoptosi	Induzione di caspasi-3 e frammentazione di DNA

(tutte le informazioni derivano da riviste recensite in Pubmed-Medline).

pongono cautela e incoraggiano un colloquio più aperto tra paziente e medico.

### Sinergismi

D'altra parte, è possibile un'interazione positiva, nel senso di un sinergismo. Una possibilità interessante è quella di utilizzare agenti dietetici che sensibilizzino i tumori ai chemioterapici. La quercetina abroga la resistenza delle cellule di melanoma alla chemioterapia [64], apigenina, genisteina, quercetina sinergizzano col taxolo [65], il resveratrolo può sensibilizzare le cellule tumorali agli

agenti chemioterapici [55]. Il pretrattamento delle cellule cancerose con quercetina aumenta l'apoptosi indotta da cisplatino [66].

Uno degli ostacoli comuni al successo della chemioterapia è lo sviluppo della "multidrug resistance" dalle cellule tumorali a più agenti chemioterapici. La glicoproteina-P (P-gp) agisce come una pompa per farmaco, che riduce la concentrazione intracellulare. Per sviluppare strategie efficaci contro la farmaco-resistenza è stato proposto l'acido carnosico, che è capace di modulare proprio la proteina P-gp e aumentare la

concentrazione intracellulare di adriamicina [67]. Anche la proteina che conferisce resistenza alla chemioterapia nel cancro della mammella (BCRP) è stata individuata come bersaglio di quercetina, (-)-epicatechina, genisteina, crisina, curcumina e resveratrolo [68]. Naturalmente esiste la possibilità di sinergismi anche tra i diversi prodotti naturali: EGCG inibisce le cellule staminali del cancro prostatico in forte sinergia con la quercetina [69]. Combinazioni di polifenoli dietetici vegetali, come curcumina e acido carnosico oppure curcumina e silibinina, a concentrazioni non tossiche di ciascun agente, hanno prodotto un effetto sinergico antiproliferativo su cellule di leucemia mieloide acuta, senza alcun effetto su fibroblasti umani normali [70]. In questo contesto si può citare l'esperienza di multiterapia del metodo Di Bella, basata sull'associazione di melatonina, retinoidi, vitamine E, D3, C, somatostatina, inibitori della prolattina e basse dosi di ciclofosfamide o oncocarbide e altre sostanze, con lo scopo di sfruttare i sinergismi. Le difficoltà all'accettazione di tale approccio sono finora derivate dalla scarsità di prove di efficacia e dallo scetticismo dell'oncologia ufficiale. Senza entrare in questa discussione, che esula dagli scopi di questo lavoro, resta il fatto che tale esperienza è significativa per il suo carattere pionieristico e di stimolo alla ricerca [71].

### Conclusioni e prospettive

Un approccio integrato per la gestione di un paziente affetto da cancro deve essere indirizzato a bersagli biochimici multipli e ai percorsi fisiologici che supportano lo sviluppo del tumore, riducendo al minimo la tossicità dei tessuti normali e l'immunosoppressione. La "nuova era" dell'oncologia molecolare in sinergia con la progressiva integrazione delle cure complementari nei protocolli terapeutici, permette di guardare al futuro con interessanti prospettive, sia per la prevenzione che per la terapia. Da consigli generici (seppure importanti) di alimentazione più sana (es. meno calorie, carni rosse, sale, alcool, più vegetali, fibre, vitamine, selenio), si potranno indicare quei cibi e/o quei supplementi che potrebbero essere specificamente indicati in caso di precise alterazioni biochimiche (fattori di rischio nel soggetto sano o lesioni caratteristiche nella cellula neoplastica).

#### Prevenzione

Senza trascurare le attuali importanti indicazioni per la prevenzione dei tumori basate sullo stile di vita e la diagnosi precoce, in futuro la nuova possibilità di una "diagnosi individuale" del rischio oncologico potrebbe favorire una la cosiddetta "molecular target chemoprevention" [9;13;24] :

ad esempio, i soggetti con mutazioni di geni Rb e p53 potrebbero trovare giovamento da fattori alimentari capaci di riattivare o mimare le funzioni perdute di Rb e/o p53 (o bloccare i loro inibitori), possibilmente agendo in sinergia con altri fattori alimentari che inducono l'apoptosi attivata dal ligando del TRAIL. Vitamine antiossidanti potrebbero essere indicate non in tutti i soggetti, ma solo in quei sottogruppi che hanno difese antiossidanti inefficienti. Detossificazione dei radicali dell'ossigeno, regolamentazione delle vie di trasduzione del segnale, modulazione di recettori, induzione di apoptosi, inibizione dell'angiogenesi, sono meccanismi attraverso i quali gli agenti chemiopreventivi possono agire per ritardare la crescita di cellule tumorali, senza dimenticare il potenziamento della risposta immunitaria con composti che agiscono come immunostimolanti. Ci si augura che tali strategie contribuiranno alla prevenzione individualizzata del cancro.

#### Terapia

Visti i molteplici effetti delle sostanze vegetali e la loro notevole sicurezza (molte sostanze hanno mostrato scarso effetto sulle cellule normali), il loro utilizzo futuro per la terapia del cancro risiederà probabilmente in combinazioni sinergiche e nell'integrazione con la chemioterapia e la radioterapia. In questo ruolo, i prodotti naturali agiscono come modificatori della risposta biologica o come adattogeni, potenzialmente migliorando l'efficacia delle terapie convenzionali o riducendo la tossicità. Probabilmente le dosi necessarie per un'azione citotossica su un cancro in atto sono maggiori di quelle ottenibili solo mediante modifiche della dieta ed è necessaria una supplementazione di alte dosi di principi attivi. Tale strategia potrebbe essere favorita proprio dal fatto che molte sostanze di origine alimentare hanno un'altissima tollerabilità. Gli interventi dovrebbero comunque essere basati sull'individuazione sempre più precisa dei biomarcatori e su evidenze di efficacia di tipo clinico. Il futuro dell'oncologia sta nell'integrazione degli approcci "high-tech" con quelli "sistemici", basandosi sulla conoscenza della complessa biologia della cellula neoplastica e passando per una rivalutazione degli approcci preventivi e terapeutici che sfruttano in modo razionale le sostanze naturali.

#### Dedica

*Dedico questo lavoro a ricordo di mia sorella Maria Irene che col suo amore alla vita e alla natura mi ha spronato a occuparmi di questo campo della medicina (PB).*

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**I prodotti naturali agiscono come modificatori delle risposte biologiche, potenzialmente migliorando l'efficacia delle terapie convenzionali**



## Bibliografia

1. **Hait WN**, Hambley TW. *Cancer Res* 2009; 69(4):1263-1267.
2. **Huang S**, Ernberg I. *Semin Cell Dev Biol* 2009; 20(7):869-876.
3. **Bellavite P**: *La complessità in medicina*. Milano, Tecniche Nuove, 2009.
4. **Formenti A**: *Fitoterapia*; in: Bellavite P. *Le Medicine Complementari*. Milano, UTET-Periodici Scientifici, 2000, pp 27-58.
5. **Montbriand MJ**. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31(4):E75-E90.
6. **Sagar SM**. *Curr Oncol* 2006; 13(3):99-107.
7. **Yance DR, Jr.**, Sagar SM. *Integr Cancer Ther* 2006; 5(1):9-29.
8. **Nobili S**, Lippi D. *Pharmacol Res* 2009; 59(6):365-378.
9. **Shu L**, Cheung KL. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(3):483-502.
10. **Ben-Arye E**, Attias S. *Leuk Lymphoma* 2010; 51(8):1414-1423.
11. **Ullah MF**, Khan MW. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9(2):187-195.
12. **Khan N**, Adhami VM. *Biochem Pharmacol* 2008; 76(11):1333-1339.
13. **Aggarwal BB**, Shishodia S. *Biochem Pharmacol* 2006; 71(10):1397-1421.
14. **Gupta SC**, Kim JH. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(3):405-434.
15. **Khan N**, Adhami VM. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1):R39-R52.
16. **Pelucchi C**, Bosetti C. *Nutr Cancer* 2009; 61(6):756-766.
17. **Zikri NN**, Riedl KM. *Nutr Cancer* 2009; 61(6):816-826.
18. **Herr I**, Buchler MW. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(5):377-383.
19. **Omar SH**. *Sci Pharm* 2010; 78(2):133-154.
20. **Hsu A**, Bray TM. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235(1):90-97.
21. **Cecarini V**, Cuccioloni M. *Curr Cancer Drug Targets* 2011; 11(3):307-324.
22. **Bonfili L**, Amici M. *Biochimie* 2009; 91(9):1131-1144.
23. **Jaganathan SK**, Mandal M. *J Biomed Biotechnol* 2009; 2009:830616.
24. **Johnson JJ**, Bailey HH. *Phytomedicine* 2010; 17(1):3-13.
25. **Hudson TS**, Hartle DK. *Cancer Res* 2007; 67(17):8396-8405.
26. **Yesil-Celiktas O**, Sevimli C. *Plant Foods Hum Nutr* 2010; 65(2):158-163.
27. **Horneber MA**, Bueschel G. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003297.
28. **Sabova L**, Pilatova M. *Phytother Res* 2010; 24(3):365-368.
29. **El-Shemy HA**, Boul-Soud MA. *Curr Med Chem* 2010; 17(2):129-138.
30. **Tomasin R**, Cintra Gomes-Marcondes MC. *Phytother Res* 2011; 25(4):619-623.
31. **Varjas T**, Nowrasteh G. *Phytother Res* 2009; 23(10):1399-1403.
32. **Pellegrina CD**, Padovani G. *Cancer Lett* 2005; 226(1):17-25.
33. **Woerdenbag HJ**, Merfort I. *Planta Med* 1994; 60(5):434-437.
34. **Konrad L**, Muller HH. *Planta Med* 2000; 66(1):44-47.
35. **Miccadei S**, Di VD. *Nutr Cancer* 2008; 60(2):276-283.
36. **Sertel S**, Eichhorn T. *Anticancer Res* 2011; 31(1):81-87.
37. **Tang Y**, Li X. *Int J Cancer* 2010; 127(8):1758-1768.
38. **Tuntiwechapikul W**, Taka T. *J Med Food* 2010; 13(6):1347-1354.
39. **Gridling M**, Popescu R. *Oncol Rep* 2010; 23(4):1145-1151.
40. **Aviram M**, Dornfeld L. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5):1062-1076.
41. **MacLaughlin BW**, Gutsmuhs B. *Integr Cancer Ther* 2006; 5(4):362-372.
42. **Preethi KC**, Kuttan G. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2006; 7:439-443.
43. **Frenkel M**, Mishra BM. *Int J Oncol* 2010; 36(2):395-403.
44. **Bellavite P**. *Homeopathy* 2003; 92:203-212.
45. **Bellavite P**, Ortolani R. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007; 4(2):149-163.
46. **Pavese JM**, Farmer RL. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(3):465-482.
47. **Ravindranath MH**, Muthugounder S. *Adv Exp Med Biol* 2004; 546:121-165.
48. **Wilken R**, Veena MS. *Mol Cancer* 2011; 10(1):12.
49. **Hirpara KV**, Aggarwal P. *Anticancer Agents Med Chem* 2009; 9(2):138-161.
50. **Jeong JH**, An JY. *J Cell Biochem* 2009; 106(1):73-82.
51. **Nair HB**, Sung B. *Biochem Pharmacol* 2010; 80(12):1833-1843.
52. **Warren CA**, Paulhill KJ. *J Nutr* 2009; 139(1):101-105.
53. **Chirumbolo S**, Marzotto M. *Clin Mol Allergy* 2010; 8:13.
54. **Delmas D**, Solary E. *Curr Med Chem* 2011.
55. **Gupta SC**, Kannappan R. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1215(1):150-160.
56. **Tang FY**, Cho HJ. *J Nutr Biochem* 2009; 20(6):426-434.
57. **Khan N**, Afaq F. *Carcinogenesis* 2008; 29(5):1049-1056.
58. **Siddique HR**, Saleem M. *Life Sci* 2011; 88(7-8):285-293.
59. **Saleem M**: *Lupeol*. *Cancer Lett* 2009; 285(2):109-115.
60. **Deep G**, Agarwal R. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(3):447-463.
61. **Bat-Chen W**, Golan T. *Nutr Cancer* 2010; 62(7):947-957.
62. **Syed DN**, Khan N. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(11):2193-2203.
63. **Mukherjee S**, Dudley J. *Dose Response* 2010; 8(4):478-500.
64. **Thangasamy T**, Sittadjody S. *BMC Cancer* 2010; 10:282.
65. **Tokalov SV**, Abramuk AM. *Nutr Cancer* 2010; 62(6):795-801.
66. **Sharma H**, Sen S. *Cancer Biol Ther* 2005; 4(9):949-955.
67. **Yu XN**, Chen XL. *Chin J Physiol* 2008; 51(6):348-356.
68. **Ebert B**, Seidel A. *Toxicol Sci* 2007; 96(2):227-236.
69. **Tang SN**, Singh C. *J Mol Signal* 2010; 5:14.
70. **Pesakhov S**, Khanin M. *Nutr Cancer* 2010; 62(6):811-824.
71. **Di Bella G**. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31 Suppl 1:1-42.

## Questionario di valutazione dell'apprendimento ECM

Scegliere una sola risposta esatta per ogni domanda. Per il superamento del test di valutazione dell'apprendimento è necessario rispondere correttamente all'80% delle domande proposte.

Informiamo i lettori che nei questionari online le domande e le risposte saranno pubblicate in ordine casuale (diverso ad ogni accesso al sito), come definito nella nuova normativa ECM dalla Commissione Nazionale Formazione Continua del Ministero della Salute.

**1. Il recettore per EGF è una glicoproteina trans-membrana cui è associata un'attività enzimatica.**

**Indicare quale:**

- Proteasi
- RNAasi
- DNAasi
- Proteina chinasi

**2. Il TNF (tumor necrosis factor) innesca la morte cellulare per una delle seguenti vie:**

- Via intrinseca
- Via comune
- Via estrinseca
- Via classica

**3. La silibinina è il principale componente attivo di silimarina, la miscela di flavonolignani estratta dai semi di quale pianta?**

- Uva
- Soia
- Cardo
- Girasole

**4. Il licopene sinergizza con un'altra componente della dieta nel bloccare la crescita di cellule del cancro del colon.**

**Indicare quale.**

- Beta-carotene
- Tocoferolo
- Amido
- Acido eicosapentaenoico

**5. La cipolla gialla contiene dosi particolarmente alte di quale sostanza?**

- Quercetina
- Vitamina C
- Vitamina A
- Resveratrolo

**6. Le vie di segnalazione cellulare su cui si è visto l'effetto del mirtillo comprendono una di quelle indicate.**

- PI3K/Akt
- Protein chinasi C
- Protein chinasi ERK
- Caspasi-8

**7. Alcuni isotiocianati possiedono proprietà antitumorali più potenti degli altri, come il sulforafano, presente in quali vegetali?**

- Mele
- Uva
- Lattuga
- Broccoli

**8. Tipiche sostanze anti-tumorali del tè verde**

- Clorofille
- Lupeoli
- Licopeni
- Catechine

**9. La genisteina è contenuta in quali vegetali?**

- Soia, legumi
- Agrumi
- Spinaci
- Meloni

**10. A quale scopo è usata normalmente la curcuma?**

- Come cosmetico
- Come diuretico
- Come spezia
- Come ansiolitico

**11. Con quale classe di sostanze naturali interagisce il farmaco bortezomib?**

- Antiossidanti
- Flavonoidi
- Inibitori di proteasi
- Tocoferoli

**12. Indicare il principale componente del pomodoro cui è attribuita un'attività citotossica sulle cellule cancerose**

- Vitamina B6
- Resveratrolo
- Licopene
- Cloruro di potassio

**OMEOPATIA E PEDIATRIA - III EDIZIONE**  
ESPERIENZA CLINICA E SCHEMI TERAPEUTICI

Gaetano-Maria Micciché

978-88-481-2525-3 • Formato: 17 x 24 cm • 274 Pagine

**24,90 €**

Osservando l'iter percorso dalla pediatria italiana si nota il grande interesse che suscitano le terapie naturali e il loro utilizzo, sempre più diffuso, per la salute del bambino, fin dai suoi primi giorni di vita.

Tanta strada è stata percorsa dai primi tentativi della medicina popolare fino ad arrivare alle terapie omeopatiche e fitoterapiche che oggi vanno gradatamente a sostituire o integrare, dove e quando è possibile, le terapie farmacologiche. Il bambino è l'interlocutore privilegiato della medicina omeopatica perché, in quanto terreno vergine, è infatti suscettibile agli esiti migliori. Questo testo spazia dalla gravidanza al parto, dall'allattamento alle costituzioni pediatriche, esponendo in forma chiara le terapie per le principali affezioni dell'infanzia.

L'opera quindi è molto ampliata rispetto alla prima e alla seconda edizione, ed elabora le conoscenze maturate dall'autore in venticinque anni di pratica omeopatica clinica, prendendo in esame i metodi terapeutici e la verifica rigorosa dell'efficacia del farmaco omeopatico.

Rivolto in primo luogo ai pediatri italiani, sia chi utilizza già i rimedi omeopatici sia chi vuole cominciare, il testo interessa in senso generale tutti gli omeopati.

**Gaetano-Maria Micciché**, laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università La Sapienza di Roma nel 1980, specialista in Pediatria dal marzo 1985, è Professore a.c. per l'insegnamento in "Pediatria di Comunità", presso il Consorzio Interuniversitario For.Com. di Roma. È docente della Scuola Superiore di Omeopatia S.M.B. dal 1989, e consigliere della S.I.O.M.I. (Società Italiana di Omeopatia e Medicina Integrata) dal 1999. Profondo conoscitore della Medicina Omeopatica di stampo costituzionalista, è stato allievo del Prof. Antonio Santini. Autore di numerosi articoli e interventi, ha affinato i suoi obiettivi scientifici nel campo psicosomatico, allergologico e dietologico, spaziando dalla primissima infanzia sino all'età adulta.

**tecniche nuove**

Via Eritrea, 21  
20157 Milano  
Tel. 0239090440  
Fax 0239090373  
www.tecnichenuove.com  
vendite-libri@tecnichenuove.com