

**Liberarsi dal fumo
oggi è possibile.**

**Il tuo Farmacista
può aiutarti.**

Diventa protagonista
di una nuova ed efficace
campagna antifumo!

Contatta ACEF e scopri come!

Citex

www.progettocitex.it



Via Umbria 8/14 - 29017 FIOREZZUOLA D'ARDA (PC)
Tel. +39 0523 241911 r.a. - Fax +39 0523 241929



NUTRACEUTICA E ONCOLOGIA:

LE BASI SCIENTIFICHE DELL'INTEGRAZIONE



DI **MATTEO MICUCCI**

PHD IN PHARMACEUTICAL SCIENCES,
SCIENTIST IN MEDICINAL CHEMISTRY AND FOOD CHEMISTRY

Esiste un ampio ventaglio di studi scientifici che suggeriscono l'utilità della integrazione di estratti vegetali in pazienti con patologie di pertinenza oncologica. I fitoestrogeni includono, tra gli altri, gli isoflavoni e i lignani. Gli isoflavoni sono presenti in alte concentrazioni nella soia, mentre i lignani si trovano, in elevate quantità nei semi di lino, in alcune specie di frutta e verdura nelle germe di grano.^{1,2}

In uno studio clinico il consumo di isoflavoni è stato associato ad un ridotto rischio di carcinoma mammario.³ I fitoestrogeni della soia includono, tra gli altri la genisteina e la daidzeina (Fig. 1),

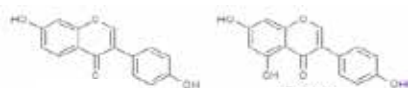


Fig. 1

Daidzeina

Genisteina

possono conferire deboli effetti estrogenici.⁴

Indagini scientifiche pertinenti alla medicina tradizionale cinese hanno preso in esame un numero allargato di agenti dotati di attività antitumorali verso cellule di carcinoma mammario nono-stante non si sia ancora giunti ad una completa comprensione dei meccanismi d'azione. I principi attivi identificati all'interno di tali preparati erballi concernono una vasta eterogeneità di molecole attive come gli alcaloidi,^{5,6} le cumarine,^{7,8} i terpeni,^{9,10} flavonoidi e diversi polifenoli.^{11,12}

Per taluni fitocomplessi è stato possibile identificare le strutture chimiche prevalentemente responsabili degli effetti antitumorali, in vitro. Nella Medicina Tradizionale Cinese, si utilizzano, tra gli altri, estratti di *Hedyotis diffusa* Willd., di *Uncaria rhychophylla* (Miq.) Jacks., di *Scutellaria barbata* D.Don. per il trattamento del carcinoma mammario. Intendo focalizzare l'attenzione sulla *Scutellaria barbata* D.Don. Uno studio in vitro ha dimostrato che un estratto acquoso di *Scutellaria barbata* D.Don. esercita un'azione citotossica selettiva nei confronti di cellule di carcinoma mammario, senza inibire la vitalità di cellule epiteliali mammarie.



L'azione antitumorale si verifica attraverso una via che coinvolge lo stress ossidativo, il danno al DNA, e l'attivazione di geni death-promoting.

Nelle cellule di carcinoma mammario, lo stress ossidativo indotto da questo fitocomplesso determina l'iperattivazione dell'ADP-ribosio-polimerasi (PARP), con un forte decremento dei livelli di NAD e deplezione di ATP.¹³

Inoltre, questo estratto vegetale, in cellule di carcinoma mammario MCF-7, determina l'arresto del ciclo cellulare, l'inibizione dell'espressione dei regolatori del ciclo cellulare ciclina D1, CDK2, CDK4, delle vie di stimolazione del fattore di crescita e dell'espressione dei recettori α per gli estrogeni. In cellule di carcinoma mammario

MDA-MB-231, la *Scutellaria barbata* D. Don. induce arresto del ciclo cellulare in fase S ed inibisce l'espressione della ciclina A2 e della CDK2.¹⁴

Un'ulteriore attività di questo fitocomplesso è rappresentata dalla sua azione inibitoria nei confronti dell'aromatasi.¹⁵

Oltre all'azione citotossica diretta, l'estratto di *Scutellaria barbata* D. Don. riduce la resistenza delle cellule di carcinoma mammario MCF7 all'adriamicina, probabilmente da ascrivere alla presenza di diterpenoidi clerodanici.¹⁶ Quest'azione dovrebbe essere ulteriormente approfondita poiché potrebbe consentire di utilizzare tale fitocomplesso come coadiuvante nel trattamento del carcinoma mammario resistente ai farmaci. Dallo studio clinico open label, di fase 1, di T. Perez e colleghi,¹⁷ condotto su 27 donne affette da carcinoma mammario metastatico, è emerso che la somministrazione orale di un estratto acquoso di *Scutellaria barbata* D. Don è ben tollerata e che la dose massima tollerata è di 40 grammi giornalieri. Inoltre, gli autori concludono che questo fitocomplesso mostra un'attività clinica incoraggiante. Di fatti, in almeno 5 pazienti, la somministrazione del fitocomplesso si è tradotta in una stabilizzazione della malattia; 4 pazienti hanno

interrotto il trattamento, una volta stabilizzata la malattia e 2 di questi 4 pazienti non hanno iniziato terapie mediche per tutto il periodo di stabilità della patologia, equivalente a 836 e 594 giorni.¹⁷ Tali risultati sono in linea con i dati riscontrati nello studio clinico di e colleghi.¹⁸

L'EGCG (Fig. 2), presente tra gli altri nel tè verde, ha dimostrato di inibire la crescita delle cellule di carcinoma prostatico LNCaP e DU145 alla fase G₀-G₁ del ciclo cellulare¹⁹ e di inibire le metalloproteasi in vitro sebbene, l'effetto accada a concentrazioni superiori rispetto a quelle riscontrate nel siero umano di soggetti che hanno consumato moderate quantità di tè verde.²⁰

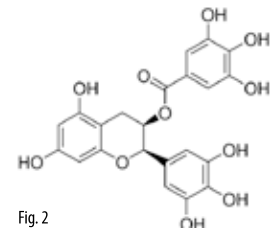


Fig. 2

In uno studio di fase 2, il trattamento di soggetti con carcinoma prostatico metastatico androgeno indipendente, si è osservata una limitata attività antineoplastica concomitante con un declino dei livelli del PSA.²¹ Gli isoflavoni della soia inibiscono la 5 α -reduttasi, responsabile della conversione del testosterone a diidrotestosterone.²² Diversi studi pre-clinici hanno valutato i potenziali effetti degli isoflavoni come agenti chemiopreventivi.²³

La *scutellaria baicalensis* (Fig. 3) contiene alte concentrazioni di baicalina, in grado di inibire la sintesi degli eicosanoidi.²⁴

Tale flavone inibisce la proliferazione di cellule di carcinoma prostatico androgeno-indipendenti PC3 e DU145 e induce ar-

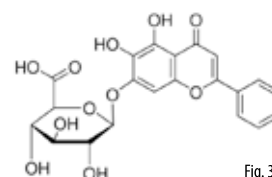


Fig. 3

resto del ciclo cellulare in fase G0-G1 e determina apoptosi a concentrazioni rilevabili negli umani.²⁵ La baicaleina sopprime fortemente l'espressione di specifici recettori androgenici nel carcinoma prostatico a concentrazioni clinicamente rilevabili.²⁶ Lin e colleghi²⁷ hanno dimostrato che la **Wedelia chinensis** (Osbeck.) Merr. (Asteraceae) contiene diversi composti chimici come l'indolo-3-carbossialdeide, wedelolactone, lu-

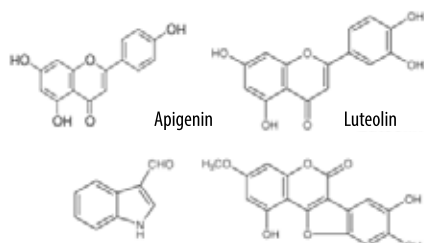


Fig. 4 Indole-3-carboxyaldehyde

Wedelolactone

teolina, apigenina (Fig. 4) ed è in grado di sopprimere l'attività androgenica. Inoltre la somministrazione orale di un estratto di *wedelia chinensis* ha inibito lo sviluppo e la progressione del carcinoma prostatico. Tali azioni antitumorali sono ascrivibili almeno in parte ai tre componenti che inibiscono l'attività androgenica.²⁸ L'azione antitumorale della *Wedelia chinensis* (Osbeck.) Merr. è stata osservata anche in vivo. Di fatti, la somministrazione orale di un estratto di *Wedelia chinensis* a topi nudi con tumore prostatico xenograft o ortotopico ha inibito la crescita dei tumori prostatici, attraverso un aumento dell'apoptosi, una riduzione della proliferazione delle cellule tumorali ed un decremento dell'angiogenesi.²⁹ Questo fitocomplesso, oltre ad inibire la crescita del tumore prostatico, esercitando effetti diretti nei confronti delle cellule di carcinoma prostatico, potrebbe essere utilizzato in associazione al docetaxel. Di fatti, la cosomministrazione di docetaxel ed estratto di *Wedelia chinensis* (Osbeck.) Merr. ha soppresso l'attivazione di NF-κB indotta da Docetaxel, ha aumentato l'effetto terapeutico

e ridotto la tossicità del docetaxel, in modelli murini di tumore prostatico.³⁰

Un estratto di **corteccia di *Phellodendron amurense* Rupr.** inibisce la crescita di cellule di carcinoma prostatico LNCaP e PC-3. Tale estratto induce apoptosi cellulare, inattivando la proteina Akt, riducendo il rapporto Bcl-2/Bax.³¹

Ghosh R. e colleghi³² hanno osservato che il trattamento con questo estratto di cellule di carcinoma prostatico PC-3 riduce i livelli di Cox-2, e riduce l'espressione di questo enzima nelle cellule LNCaP e PC-3 indotta da TNF-α, oltre ad inibire l'attività di CREB. Uno studio in vivo ha dimostrato che la somministrazione di questo fitocomplesso a topi TRAMP che sviluppano spontaneamente carcinoma prostatico, ha ridotto la progressione del carcinoma, riducendo la Akt fosforilata, i livelli di CREB e di ciclina D1 nel tessuto prostatico.³³

La frazione butanolica del medesimo estratto vegetale di *Phellodendron amurense* Rupr. inibisce l'attività trascrizionale di NF-κB, inibendo l'attivazione di IκBα, in cellule di carcinoma prostatico, suggerendo la berberina (Fig. 5) ed i composti correlati come principali componenti responsabili degli effetti osservati.³⁴

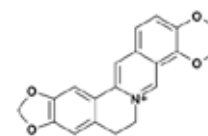


Fig. 5 Berberine

Nella frazione butanolica di questo estratto è stata identificata anche la palmatina (Fig. 6), in grado di inibire selettivamente la crescita di cellule di carcinoma prostatico, senza influenzare la vitalità delle cellule epiteliali della prostata.³⁵

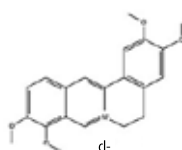


Fig. 6 Palmatine Chloride

In uno studio clinico sono stati valutati gli effetti della somministrazione giornaliera di 1,5 grammi di estratto di corteccia di *Phellodendron amurense* Rupr., a pazienti affetti da carcinoma prostatico sottoposti a chirurgia o terapia radiante. I risultati dello studio hanno dimostrato che l'estratto è ben tollerato e che nell'81% dei pazienti valutabili, ha determinato un decremento del PSA.³⁶ Esiste una pletera di studi preclinici in vitro ed in vivo che mostrano i meccanismi d'azione di specifici fitocomplessi ed identificano i principali phytochemicals o le principali classi di phytochemicals che modulano le varie funzioni. Nell'ambito della Nutraceutica, è opportuno considerare l'abilità di numerosi fitocomplessi di modulare molteplici network molecolari che si influenzano vicendevolmente. Lo conoscenza dei meccanismi d'azione e delle principali classi di molecole attive rappresenta la base di partenza per la messa a punto di nutraceutici che potrebbero essere utilizzati come coadiuvanti nella terapia di specifiche forme tumorali.

Trovate la bibliografia sul sito di Utifar, nella sezione "la rivista di Utifar", all'interno del pdf dell'articolo stesso oppure potete richiederla direttamente al dr. Matteo Micucci, email: matteo.micucci2@unibo.it

Bibliografia

1. D. Ingram, K. Sanders, M. Kolybaba, and D. Lopez, "Case control study of phyto-estrogens and breast cancer," *The Lancet*, 1997, 350, 990–994
2. M. J. Messina, "Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects," *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1999, 70 (3), 439S–450S
3. S. Yamamoto, T. Sobue, M. Kobayashi et al., "Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan," *Journal of the National Cancer Institute*, 2003, 95 (12), 906–913
4. L. A. Fitzpatrick, "Phytoestrogens—mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2003, 32 (1), 233–252
5. Wu JJ, Zhu YF, Guo ZZ, Lou YM, He SG, Guan Y, Zhu LJ, Liu ZQ, Lu LL, Liu L., Aconitum alkaloids, the major components of Aconitum species, affect expression of multidrug resistance-associated protein 2 and breast cancer resistance protein by activating the Nrf2-mediated signalling pathway, *Phytomedicine*. 2017, S0944-7113(17), 30180-0
6. Du J, Sun Y, Lu YY, Lau E, Zhao M, Zhou QM, Su SB., Berberine and Evodiamine Act Synergistically Against Human Breast Cancer MCF-7 Cells by Inducing Cell Cycle Arrest and Apoptosis, *Anticancer Res*. 2017; 37(11): 6141-6151
7. Ren G, Luo W, Sun W, Niu Y, Ma DL, Leung CH, Wang Y, Lu JJ, Chen X., Psoralidin induced reactive oxygen species (ROS)-dependent DNA damage and protective autophagy mediated by NOX4 in breast cancer cells, *Phytomedicine*. 2016; 23(9): 939-47
8. You L, An R, Wang X, Li Y., Discovery of novel osthole derivatives as potential anti-breast cancer treatment, *Bioorg Med Chem Lett*. 2010; 20(24): 7426-8
9. Hou JJ, Shen Y, Yang Z, Fang L, Cai LY, Yao S, Long HL, Wu WY, Guo DA., Anti-proliferation activity of terpenoids isolated from Euphorbia kansui in human cancer cells and their structure-activity relationship, *Chin J Nat Med*. 2017; 15(10):766-774
10. Shen L, Lou Z, Zhang G, Xu G, Zhang G., Diterpenoid Tanshinones, the extract from Danshen (*Radix Salviae Miltiorrhizae*) induced apoptosis in nine human cancer cell lines, *J Tradit Chin Med*. 2016; 36(4): 514-21
11. Randolph RJ Arroo, Kenneth Beresford, Avninder Bhambra, Mike Boarder, Roberta Budriesi, Zhong Cheng, Matteo Micucci, Ketan Ruparelia, Somchaiya Surichan, Vasilis Androutsopoulos, Phytoestrogens as natural prodrugs in cancer prevention: Towards a mechanistic model, *Phytochemistry Reviews*, 2014, 1-14
12. Gu Y, Xiao L, Ming Y, Zheng Z, Li W., Corilagin suppresses cholangiocarcinoma progression through Notch signaling pathway in vitro and in vivo, *Int J Oncol*. 2016; 48(5): 1868-76
13. Fong S, Shoemaker M, Cadaoas J, Lo A, Liao W, Tagliaferri M, Cohen I, Shtivelman E., Molecular mechanisms underlying selective cytotoxic activity of BZL101, an extract of *Scutellaria barbata*, towards breast cancer cells, *Cancer Biol Ther*. 2008; 7(4):577-86
14. Marconett CN, Morgenstern TJ, San Roman AK, Sundar SN, Singhal AK, Firestone GL., BZL101, a phytochemical extract from the *Scutellaria barbata* plant, disrupts proliferation of human breast and prostate cancer cells through distinct mechanisms dependent on the cancer cell phenotype, *Cancer Biol Ther*. 2010; 10(4): 397-405
15. Lee TK, Kim DI, Han JY, Kim CH., Inhibitory effects of *Scutellaria barbata* D. Don. and *Euonymus alatus* Sieb. on aromatase activity of human leiomyoma cells, *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2004; 26(3): 315-27
16. Xue GM, Xia YZ, Wang ZM, Li LN, Luo JG, Kong LY., neo-Clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata* mediated inhibition of P-glycoprotein in MCF-7/ADR cells, *Eur J Med Chem*. 2016; 121: 238-249
17. A phase 1B dose escalation trial of *Scutellaria barbata* (BZL101) for patients with metastatic breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* (2010) 120:111–118
18. Phase I trial and antitumor effects of BZL101 for patients with advanced breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* (2007) 105:17–28
19. Gupta S, Hussain T, Mukhtar H., Molecular pathway for (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced cell cycle arrest and apoptosis of human prostate carcinoma cells, *Arch Biochem Biophys*. 2003; 410(1): 177-85
20. Sarkar J, Nandy SK, Chowdhury A, Chakraborti T, Chakraborti S., Inhibition of MMP-9 by green tea catechins and prediction of their interaction by molecular docking analysis., *Biomed Pharmacother*. 2016; 84: 340-347
21. A. Jatoi, N. Ellison, P. A. Burch et al., "A phase II trial of green tea in the treatment of patients with androgen independent metastatic prostate carcinoma," *Cancer*, vol. 97, no. 6, pp. 1442–1446, 2003
22. Mahmoud AM, Yang W, Bosland MC., Soy isoflavones and prostate cancer: a review of molecular mechanisms, *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 140:116-32
23. Ye F, Jiang S, Volshonok H, Wu J, Zhang DY. Hydrophilic ester-bearing chlorogenic acid binds to a novel domain to inhibit xanthine oxidase. *Planta Med*. 2009, 75, 1237–1240
24. Ye F, Jiang S, Volshonok H, Wu J, Zhang DY. Molecular mechanism of anti-prostate cancer activity of *Scutellaria baicalensis* extract, *Nutr Cancer*. 2007; 57(1): 100-10
25. S. Chen, Q. Ruan, E. Bedner et al., "Effects of the flavonoid baicalin and its metabolite baicalein on androgen receptor expression, cell cycle progression and apoptosis of prostate cancer cell lines," *Cell Proliferation*, 2001, 34 (5), 293–304
26. Miocinovic R, McCabe NP, Keck RW, Jankun J, Hampton JA, Selman SH., In vivo and in vitro effect of baicalein on human prostate cancer cells, *Int J Oncol*. 2005; 26(1): 241-6
27. Lin FM, Chen LR, Lin EH, Ke FC, Chen HY, Tsai MJ, Hsiao PW., Compounds from *Wedelia chinensis* synergistically suppress androgen activity and growth in prostate cancer cells, *Carcinogenesis*. 2007; 28(12): 2521-9
28. Tsai CH, Lin FM, Yang YC, Lee MT, Cha TL, Wu GJ, Hsieh SC, Hsiao PW., Herbal extract of *Wedelia chinensis* attenuates androgen receptor activity and orthotopic growth of prostate cancer in nude mice, *Clin Cancer Res*. 2009; 15(17): 5435-44
29. Tsai CH, Lin FM, Yang YC, Lee MT, Cha TL, Wu GJ, Hsieh SC, Hsiao PW., Herbal extract of *Wedelia chinensis* attenuates androgen receptor activity and orthotopic growth of prostate cancer in nude mice, *Clin Cancer Res*. 2009; 15(17): 5435-44
30. Tsai CH, Tzeng SF, Hsieh SC, Yang YC, Hsiao YW, Tsai MH, Hsiao PW., A standardized herbal extract mitigates tumor inflammation and augments chemotherapy effect of docetaxel in prostate cancer, *Sci Rep*. 2017; 7(1): 15624
31. Garcia GE, Nicole A, Bhaskaran S, Gupta A, Kyrianiou N, Kumar AP., Akt-and CREB-mediated prostate cancer cell proliferation inhibition by Nexrutine, a *Phellodendron amurense* extract, *Neoplasia*. 2006; 8(6): 523-33
32. Ghosh R, Garcia GE, Crosby K, Inoue H, Thompson IM, Troyer DA, Kumar AP., Regulation of Cox-2 by cyclic AMP response element binding protein in prostate cancer: potential role for nexrutine, *Neoplasia*. 2007; 9(11): 893-9
33. Kumar AP, Bhaskaran S, Ganapathy M, Crosby K, Davis MD, Kochunov P, Schoolfield J, Yeh IT, Troyer DA, Ghosh R., Akt/cAMP-responsive element binding protein/cyclin D1 network: a novel target for prostate cancer inhibition in transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model mediated by Nexrutine, a *Phellodendron amurense* bark extract, *Clin Cancer Res*. 2007; 13(9): 2784-94
34. Muralimanoharan SB, Kunnumakkara AB, Shylesh B, Kulkarni KH, Haiyan X, Ming H, Aggarwal BB, Rita G, Kumar AP., Butanol fraction containing berberine or related compound from nexrutine inhibits NFkappaB signaling and induces apoptosis in prostate cancer cells, *Prostate*. 2009; 69(5): 494-504
35. Hambright HG, Batth IS, Xie J, Ghosh R, Kumar AP., Palmatine inhibits growth and invasion in prostate cancer cell: Potential role for pRb/NFkB/FLIP, *Mol Carcinog*. 2015; 54(10): 1227-34
36. Swanson GP, Jones WE 3rd, Ha CS, Jenkins CA, Kumar AP, Basler J., Tolerance of *Phellodendron amurense* bark extract (Nexrutine®) in patients with human prostate cancer, *Phytother Res*. 2015; 29(1): 40-2

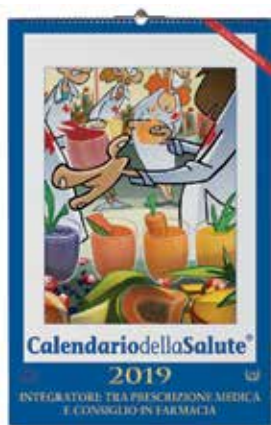


Calendario della Salute® 2019

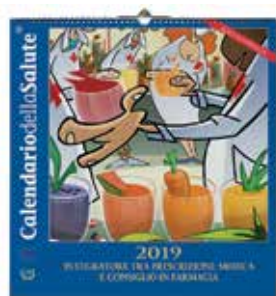
Il nostro calendario è appeso da 33 anni nelle case di tante famiglie italiane.

Siamo stati **i primi** ad avere... in calendario un viaggio lungo 12.052 giorni all'insegna della prevenzione e dell'educazione sanitaria, per sensibilizzare gli utenti delle farmacie alla conoscenza e al rispetto di tutte le regole fondamentali per condurre uno stile di vita sano ed equilibrato. Il nostro vademecum è anche il

più diffuso a livello nazionale e, grazie agli approfondimenti mensili dei migliori esperti del settore e a vivaci illustrazioni, ha scandito il tempo di tante famiglie che si sono accostate a tematiche scientifiche complesse con semplicità. Continua anche nel 2019 con il nuovo **Calendario della Salute** il nostro impegno a fianco dei farmacisti, che sono da sempre attenti a tutelare il benessere psicofisico della collettività.



Calendario olandese



Calendario compatto da parete



Calendario da tavolo

Integratori: tra prescrizione medica e consiglio in farmacia

Testi a cura del Prof. Alberto Martina

Dipartimento di Scienze del Farmaco - Università di Pavia

Info e novità su
www.calendariodellasalute.it

In allegato a questa rivista
il dépliant Offerta

Con il patrocinio di

