



Progetto Vela

**PIETRO MASULLO**

PROGETTO DI EDUCAZIONE TERAPEUTICA

**L'USO DELLE SOSTANZE DI ORIGINE VEGETALE NELLA PREVENZIONE E TERAPIA DEI TUMORI**



*Una pianta... un fiore ... un farmaco*

2023

Autore:

Pietro Masullo, medico chirurgo oncologo . Direttore a r. UOC Oncologia Ospedale San Luca  
Vallo della Lucania (SA).

In copertina: 1 - Pianta di Camptotheca acuminata

2 - Fiore della Vinca

Le informazioni contenute in questo libretto non sostituiscono in alcun modo le indicazioni e le prescrizioni dell'oncologo e del medico di medicina generale che restano insostituibili punti di riferimento del paziente oncologico.

## PREFAZIONE

Questo libro è costituito da due parti distinte che hanno in comune la trattazione dei principi attivi di origine vegetale ad azione anticancerogena. La prima parte riguarda le sostanze vegetali bioattive che sono state sintetizzate dall'industria farmaceutica in sostanze medicamentose efficaci a piccolissime dosi e trasformate così in potenti farmaci antineoplastici ormai consacrati dall'uso comune ed entrati nella routine clinica per la cura di svariati tumori: gli alcaloidi derivati della Vinca, la camptotecina, i taxani, ai quali vanno aggiunti i farmaci derivati da prodotti di origine marina come la trabectina, la eribulina, la citarabina, etopilone.

La seconda parte invece considera le sostanze vegetali di uso comune per le quali è stata riscontrata in vitro una azione antineoplastica. Si tratta di sostanze largamente studiate in laboratorio ma ancora non sufficientemente indagate nella ricerca clinica, nei trials randomizzati sia per la complessità di un disegno di ricerca specifico sia per le difficoltà della conduzione in vivo: risultano ancora carenti o del tutto assenti evidenze scientifiche sulla loro efficacia e su punti qualificanti e imprescindibili per un uso clinico quali la posologia, le indicazioni selettive, le interazioni, la tossicità. Si tratta comunque di prodotti largamente presenti nella alimentazione delle popolazioni mediterranee (olio di oliva, pomodori, crucifere, cereali, frutta, ortaggi, miele...) che vengono raccomandate per una corretta alimentazione.

Alla luce delle più recenti scoperte scientifiche e studi epidemiologici è ormai evidente che l'alimentazione influenza direttamente lo stato di salute che quindi una dieta caratterizzata da una abbondanza di fibre, frutta, verdura, cereali, legumi, pesce e da una riduzione di carni rosse, zuccheri, grassi animali contribuisce a ridurre il rischio di malattie cardiovascolari, metaboliche, neurodegenerative e oncologiche.

Inoltre le nuove conoscenze sulle componenti fitoterapiche e nutraceutiche favoriscono e facilitano il riavvicinamento tra la farmacologia tradizionale e le terapie naturali. Infatti le piante rappresentano una risorsa di composti attivi ad attività farmacologica e molteplici meccanismi sembrano coinvolti nel controllo della proliferazione, vitalità e differenziamento cellulare da parte delle sostanze di origine naturale.

Al contrario una scorretta alimentazione risulta responsabile di circa il 30% dei tumori nel mondo dato che la nostra dieta crea delle condizioni biochimiche e metaboliche all'interno del nostro organismo che possono favorire o contrastare la proliferazione cellulare. Studi recenti dimostrano che l'alimentazione è in grado di modulare l'espressione di microRNA, piccole molecole che agiscono come regolatrici negative dell'espressione genica (Garcia-Segura et al. 2013).

Inoltre l'azione pro- o antinfiammatoria di specifici alimenti può essere diretta ed esercitarsi su enzimi e fattori di trascrizione, del metabolismo favorendo il catabolismo (azione proinfiammatoria ) o l'anabolismo (azione antinfiammatoria) e modificare il nostro microbiota intestinale.

Un ulteriore aspetto da considerare riguarda la nutrizione nel paziente oncologico che riveste indubbiamente un ruolo essenziale e la cui valutazione deve iniziare già all'esordio della malattia e in corso delle terapie per facilitare il riconoscimento di un eventuale stato di malnutrizione , il recupero dello stato di salute e per ridurre le eventuali complicanze indotte dai trattamenti . Al riguardo è stato stilato nel dicembre 2017 a cura del Ministero della Salute un documento che affronta gli aspetti relativi agli screening e alla valutazione nutrizionale del malato oncologico durante tutto il percorso terapeutico per la cui stesura si è tenuto conto della "Carta dei diritti del Paziente Oncologico" sottoscritta da varie associazioni scientifiche e di volontariato : AIOM Assoc. Ital. Oncologia Medica),FAVO (Federazione Italiana Associazioni Volontariato Oncologico), SINPE (Società italiana di Nutrizione artificiale e metabolismo ).

Da ultimo non possiamo dimenticare che il nostro territorio è la patria della Dieta mediterranea e per omaggiare il suo ideatore Ancel Keys (1904-2004) riportiamo le sue celebri parole sempre attuali :

“ Mi piacque moltissimo mangiare un bel  
 Piatto di pasta cotta con fagioli,  
 Pane sfornato da poche ore , verdure  
 Fresche in abbondanza, condite con olio  
 D'oliva, una porzione di pesce o carne  
 Una o due volte la settimana, vino da  
 Tavola comune e sempre frutta fresca”

Ancel Keys

In questa ottica il libretto che presentiamo vuole essere uno strumento di educazione alla salute che propone suggerimenti, offre delucidazioni, suscita spunti di confronto sul tema della alimentazione per la prevenzione oncologica e per la terapia dei tumori rivolto ad un pubblico che si dimostra sempre più sensibile a questi temi e sui quali è sempre disponibile a d aggiornarsi e documentarsi.

## TUTELARE LE PIANTE E SALVAGUARDARE L'AMBIENTE

La salvaguardia ed il rispetto per l'ambiente si manifestano anche attraverso la tutela delle specie vegetali utilizzabili in terapia. L'importanza del problema si evince facilmente in base alla considerazione che circa settantamila di queste piante sono a rischio estinzione con danni enormi sia dal punto di vista scientifico sia sotto l'aspetto economico. Infatti numerose piante hanno dimostrato una certa efficacia dei loro principi attivi nella cura di gravi patologie come alcune forme di cancro. Il rapporto della Fao del 2014 propone una classificazione dei benefici basata sui ricavi generati dalla produzione di piante medicinali affermando che i ricavi totali del 2011 ammontano a 88 miliardi di dollari. Ancora più complessa appare la valutazione dell'impatto sulla salute umana della perdita di piante medicinali e di principi attivi utilizzati sia nella medicina tradizionale sia nell'industria farmaceutica. Si segnala inoltre che circa la metà di tutti i farmaci di sintesi abbia origine naturale, tra cui 10 tra i 25 più venduti negli USA mentre in Cina oltre 5000 delle 30000 specie di piante superiori registrate vengono utilizzate a fini terapeutici (Rapporto Teeb del 2008 "L'economia degli ecosistemi e della biodiversità"). Il rapporto segnala anche che centinaia di specie di piante medicinali, le cui sostanze naturali sono alla base di oltre il 50% dei farmaci soggetti a prescrizione, sono attualmente a rischio estinzione. Si cita in più fonti qualificate, segnalate nel rapporto come esempio della utilità e per certi aspetti della insostituibilità del valore terapeutico delle piante medicinali, il ruolo svolto nella produzione di principi attivi antitumorali da alcune piante presenti nel Parco Nazionale Masoala del Madagascar ove germoglia la pervinca rosa utilizzata nella medicina tradizionale locale e fonte di farmaci prodotti dall'industria farmaceutica a scopo antitumorale: i derivati della Vinca (vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina). L'esempio riporta una stima relativa ai possibili benefici ecosistemici ricevuti da una grande città come Londra ove nel 1970 sarebbero sopravvissuti, grazie all'uso di tali farmaci, ben 312 bambini affetti da leucemia o linfomi grazie alla terapia con i derivati della vinca su una popolazione di 392 piccoli pazienti. Salvaguardare quindi le piante medicinali rappresenta un impegno sempre maggiore dal momento che rappresentano una enorme riserva farmaceutica utilizzabile sia in proprio (con le dovute e opportune cautele) sia come substrato per la produzione a livello industriale. Le piante possiedono la caratteristica di essere molto più ricche degli animali nella loro diversità biochimica producendo i quattro quinti dei metaboliti secondari oggi conosciuti. La spiegazione di questo fenomeno è dovuta al fatto che le piante sono vincolate al suolo a differenza degli animali e quindi debbono dotarsi di molteplici meccanismi evolutivi di adattamento essendo i metaboliti secondari gli intermediari con cui gli organismi vegetali comunicano con l'ambiente che li circonda, compreso il mondo animale, con lo scopo di trovare condizioni favorevoli per poter vivere, convivere, sopravvivere. Per raggiungere questo obiettivo le piante hanno la capacità di modificarsi in relazione ai mutamenti ambientali. Le piante si sono rivelate le uniche risorse medicamentose utilizzabili dall'uomo lungo l'intero

percorso della sua storia. A partire dal XIX sec. con l'introduzione di principi attivi vegetali isolati allo stato puro, con la loro riproduzione mediante sintesi chimica, con l'impiego della

modulazione chimica ai fini del miglioramento delle caratteristiche farmacologiche, farmacocinetiche, tossicologiche si sono realizzati farmaci di sintesi molto più potenti e maneggevoli delle primitive medicine vegetali.

La diversità chimica che caratterizza le piante rende la esplorazione delle loro caratteristiche biologiche una delle principali fonti di nuovi composti potenzialmente utilizzabili per la realizzazione di nuovi farmaci ed uno strumento utile per la scoperta di nuovi meccanismi di azione. Nel passato storico l'impiego delle piante a scopo medicamentoso avveniva sulla base dell'esperienza empirica utilizzando direttamente la pianta fresca o essiccata (droga), oppure sottoposta a procedimenti di estrazione molto semplici, anche di origine domestica, infusi e decotti con acqua o macerati con alcool (tinture). Oggi invece i procedimenti utilizzati per la produzione di sostanze attive che entrano nei prodotti medicinali vegetali sono in larga parte diversi e ottenibili su scala industriale. L'impiego dei prodotti medicinali vegetali da parte della popolazione generale è enormemente cresciuto negli ultimi anni: negli USA tra il 1990 ed il 1997 è cresciuto del 380%, nel Regno Unito la fitoterapia costituisce oggi la più diffusa pratica medica tra le terapie complementari, in Germania il 65% della popolazione ricorre a farmaci vegetali.

Classi importanti di farmaci di derivazione vegetale sono:

- Antinfiammatori non steroidei derivati dall' ac. Salicilico (FANS)
- Antitumorali (alcaloidi della vinca e taxani)
- Stimolanti il SNC (caffeina)
- Stimolanti cardiaci (digitale)
- Antiaritmici (chinidina)
- Narcotici analgesici (morfina, codeina)
- Anestetici locali (procaïnamide)
- Miotici e antiglaucoma (atropina)
- Antimuscarinici (pilocarpina)
- Antimalarici (chinina, cloroquina, derivati dall'artemisinina)
- Anticoagulanti orali (wafarin)

Le piante medicinali occupano ancora oggi un posto fondamentale tra i rimedi di origine naturale: molti farmaci contengono molecole di natura vegetale e molti principi attivi di sintesi sono modellati sulla struttura di molecole vegetali. Tra i metaboliti secondari delle piante, ossia i prodotti del metabolismo che non sono essenziali per la crescita, sviluppo o riproduzione della pianta (mucillagini, gomme, glicosidi, tannini, alcaloidi, saponine, antrachinoni, flavonoidi, oli essenziali ...), vanno ricercati i principi farmacologicamente attivi; è l'area del metabolismo secondario che fornisce la maggior parte delle sostanze naturali farmacologicamente attive. I

metaboliti secondari non sono necessariamente prodotti in tutte le condizioni ma si può facilmente comprendere che alcuni prodotti, come i terpeni, sono tossici per le cellule dell'organismo stesso che li produce e che pertanto costituiscono un vero e proprio schermo protettivo contro l'attacco di germi patogeni o predatori. Gli studi fitochimici rappresentano un campo di ricerca in continua espansione ed evoluzione.

### **USO DI SOSTANZE DI ORIGINE VEGETALE IN ONCOLOGIA**

Le sostanze di origine naturale sono sempre state utilizzate nella terapia dei tumori fin dai tempi più antichi e ancora oggi destano enorme interesse nella comunità scientifica orientata ad un loro utilizzo in un contesto rispondente a indicazioni su basi obiettive ed in un'ottica multidisciplinare ove la complementarità e la integrazione guidano le scelte terapeutiche nell'interesse del paziente. D'altronde è ampiamente conosciuto che molte molecole sintetizzate chimicamente e utilizzate come farmaci sono derivate da sostanze vegetali: vincristina, vinblastina, vinorelbina sono derivati dalla *Vinca maior*, la camptotecina dalla *Camptotheca acuminata*, i taxani dalla pianta di *Taxus braevifolia* così come alcuni antibiotici antiblastici sono ottenuti da microrganismi come la bleomicina, la daunomicina, la doxorubicina ed altri farmaci sono di derivazione marina come la trabectedina, la citarabina, la eribulina. Molte altre sostanze e derivati semisintetici sono utilizzati nella terapia oncologica come adiuvanti o integratori in maniera complementare alle terapie tradizionali (chemio o radio) ed agiscono efficacemente attraverso diversi meccanismi che utilizzano principi attivi purificati oppure estratti di droghe vegetali. I principi attivi ad attività antitumorale sono in costante crescita e sono compresi in gruppi chimici del metabolismo secondario delle piante : tale attività è stata riscontrata in terpeni, alcaloidi, lignani, chinoni, peptidi, lecitine, flavonoidi .

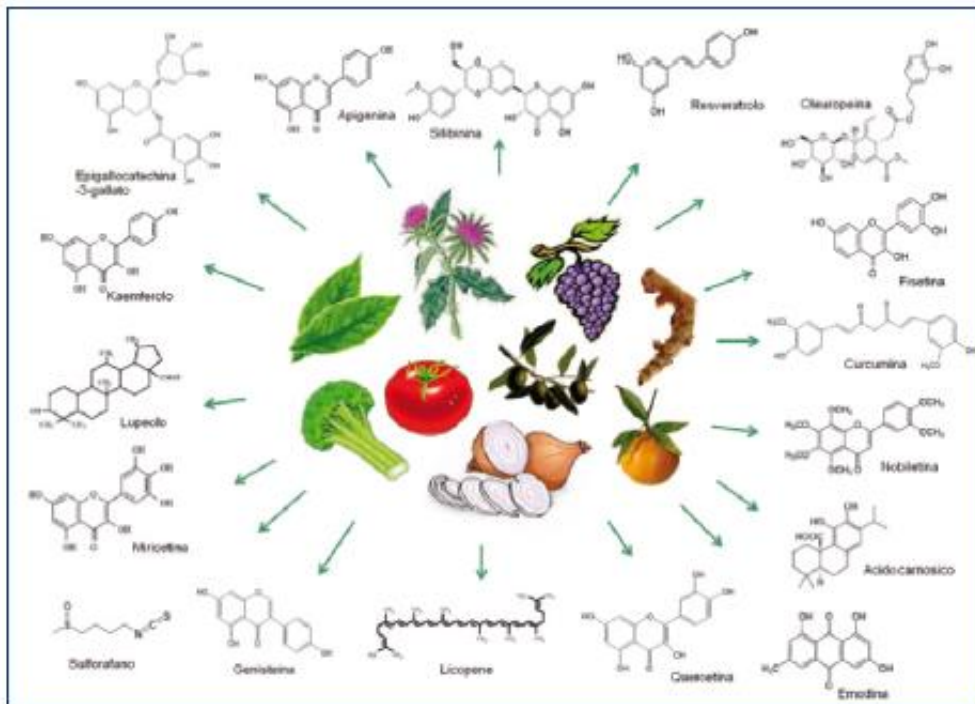


Fig. 1 - Struttura chimica di alcuni principi attivi di derivazione vegetale

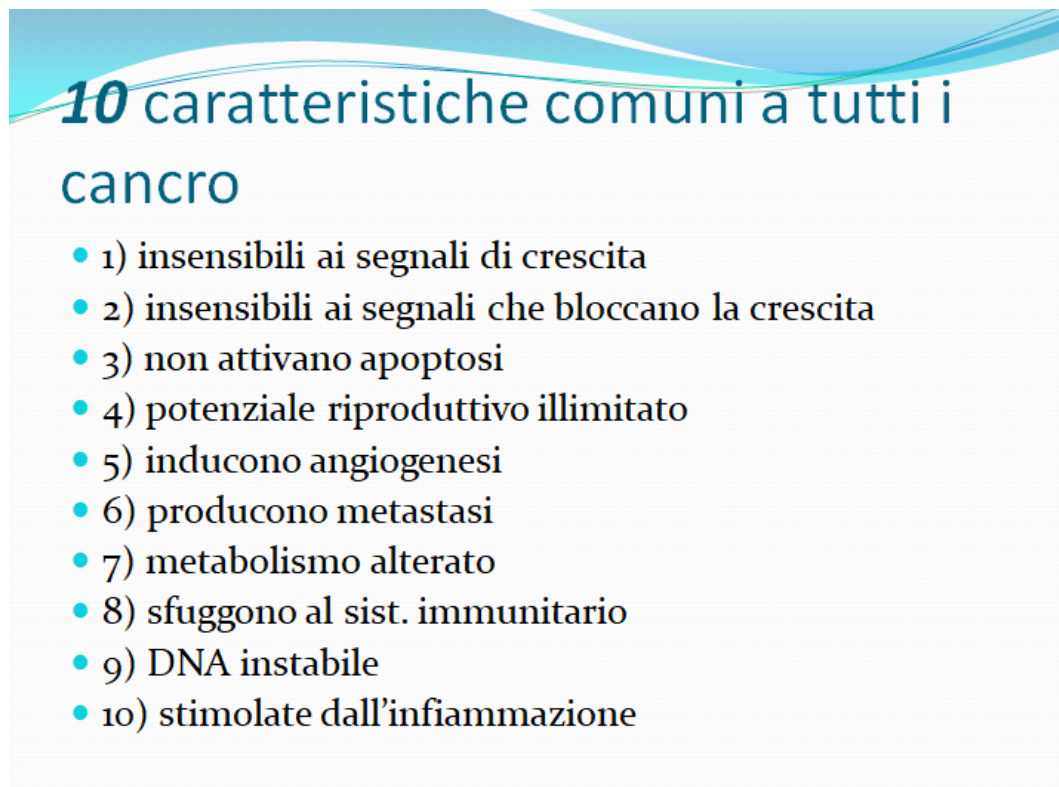
A tale scopo per poter inserire i principi vegetali nella opportuna dimensione sia per sfruttare le loro attività terapeutica sia per evitarne la eventuale tossicità è opportuno utilizzarli, alla luce delle recenti acquisizioni di biologia e farmacologia oncologica, ricercando l'interazione specifica, per quanto possibile, con i recettori cellulari, con il loro specifico sito di azione. I recenti progressi nella ricerca di base consentono e consentiranno sempre più di definire oltre al tipo istologico anche il tipo molecolare: la stessa lesione biochimica si può riscontrare in tumori diversi e tumori dello stesso tipo possono essere caratterizzati da differenti espressioni molecolari alterate con inevitabili ripercussioni sulla strategia terapeutica. Conosciuta l'alterazione biomolecolare è possibile impostare una terapia personalizzata modellata non sul singolo tumore ma sullo specifico difetto biomolecolare (1); d'altronde i farmaci sono molecole che interagiscono con altre molecole come aveva evidenziato nel lontano 1906 Paul Ehrlich affermando che le sostanze chimiche (farmaci) introdotte nell'organismo "non agunt nisi fixata". E' sempre più necessaria la definizione del profilo biomolecolare del singolo tumore, indipendentemente dall'organo colpito, per poter impostare una specifica terapia (oncologia di precisione).

Il cancro è definita una malattia complessa in quanto inizia da mutazioni geniche e progredisce a seguito di numerose e varie dis-regolazioni cellulari che si verificano a differenti livelli e comprendono atipie morfologiche e biochimiche evidenti, autosufficienza della crescita che



diventa incontrollata non necessitando di fattori di crescita , resistenza ai segnali di inibizione e successiva resistenza ai farmaci antiproliferativi, evasione dalla apoptosi o morte cellulare programmata, evasione dal sistema immunitario, crescita illimitata anche se lenta, capacità di innescare il processo angiogenico per la propria sopravvivenza, capacità di invasione tissutale e di metastasi a distanza. Sono dieci le caratteristiche comuni a tutti i tipi di cancro .

Tutti questi eventi costituiscono i tratti distintivi del tumore con una catena sequenziale che segue il cammino multifasico che da una cellula alterata conduce alla malattia prima ad evidenza clinica poi a forma conclamata e infine metastatica.



## 10 caratteristiche comuni a tutti i cancro

- 1) insensibili ai segnali di crescita
- 2) insensibili ai segnali che bloccano la crescita
- 3) non attivano apoptosi
- 4) potenziale riproduttivo illimitato
- 5) inducono angiogenesi
- 6) producono metastasi
- 7) metabolismo alterato
- 8) sfuggono al sist. immunitario
- 9) DNA instabile
- 10) stimulate dall'infiammazione

I composti di origine vegetale in grado di contrastare l'insorgenza e lo sviluppo dei tumori possono intervenire a livelli diversi nei processi di crescita tumorale:

- Impedire l'attivazione degli agenti cancerogeni
- Contrastare la crescita dei tumori
- Ostacolare la formazione di vasi sanguigni
- Stimolare l'apoptosi (morte cellulare) delle cellule tumorali
- Esercitare una attività antiossidante
- Stimolare il sistema immunitario

## LE SOSTANZE VEGETALI BIOATTIVE NELLA PREVENZIONE ONCOLOGICA

L'uomo ingerisce con la dieta ogni giorno circa 500 grammi di composti chimici di cui buona parte sono componenti di origine vegetale che contengono macronutrienti (proteine, grassi, carboidrati) e micronutrienti ( minerali, vitamine..) entrambi necessari per il sostentamento dell'organismo. Inoltre i vegetali sono ricchi di molecole prive di valore nutrizionale ma fornite di potente attività biologica. Questi componenti sono chiamati sostanze fitochimiche e comprendono decine di migliaia di composti appartenenti a varie classi chimiche e famiglie botaniche ( Fig. 2 , Carratù)(2) costituendo un gruppo disomogeneo di sostanze accomunate però da alcune caratteristiche:

- Appartengono tutte al regno vegetale
- Hanno basso peso molecolare
- Non sono sintetizzate dall'organismo e non sono indispensabili per il suo sostentamento
- Hanno azione salutare se assunte a livelli significativi
- Posseggono meccanismi di azione complementari e sovrapponibili

Esercitano diverse funzioni biologiche:

- Attività antiossidante
- Modulazione degli enzimi detossificanti
- Stimolazione del sistema immunitario
- Riduzione dell'aggregazione piastrinica
- Modulazione del metabolismo ormonale
- Riduzione della Pressione arteriosa
- Attività antibatterica e antivirale

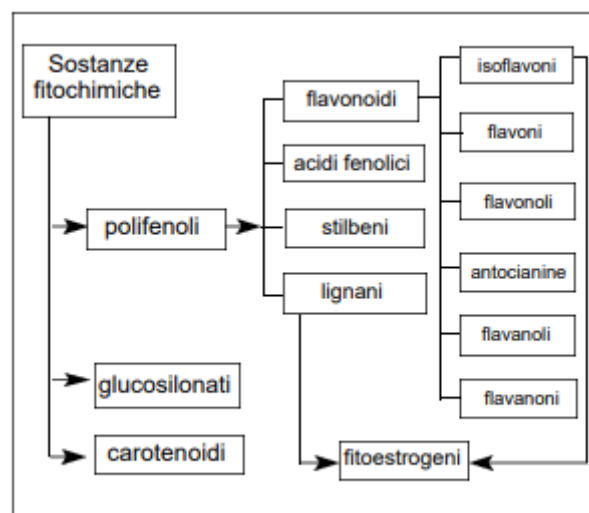


Fig. 2 - Classi chimiche e famiglie botaniche delle sostanze bioattive (da Carratù,2005)

Studi epidemiologici e sperimentali effettuati su modelli animali hanno dimostrato che molte di queste sostanze inibiscono i processi di cancerogenesi agendo a diversi livelli con vari meccanismi. Nel 1992 Wattenberg dell'Università del Minnesota, pioniere di questi studi, classificò le sostanze fitochimiche in tre distinte categorie che ancora oggi mantengono una attendibile validità:

- Composti che prevencono la formazione di cancerogeni
- Agenti che impediscono la formazione di sostanze cancerogene
- Agenti che ostacolano la formazione di neoplasie

Pertanto studi effettuati sulle sostanze naturali hanno evidenziato che frutta e verdura contengono sostanze fitochimiche con caratteristiche di antiossidanti, antiangiogenetiche, antinfiammatorie e antitumorali: particolare attenzione è stata posta agli isotiocianati e ai loro precursori glucosinolati abbondanti nelle brassicacee (cavoli...). Il crescente interesse sugli alimenti vegetali ha indotto l'Organizzazione Mondiale della Sanità a diffondere il suggerimento di utilizzare "cinque porzioni di frutta e verdura al giorno" tra cui però non sono compresi i tuberi come le patate, a scopo preventivo nella lotta al cancro. Un secondo suggerimento, complementare al primo, consiste nel consumare vegetali di colore diverso dovuto alla presenza di vari principi fitochimici.

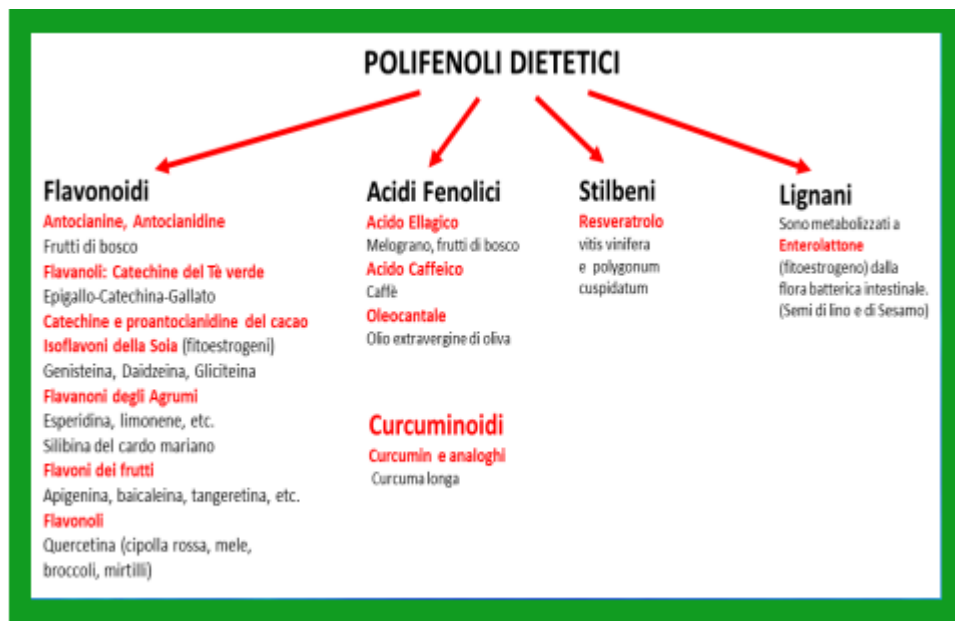


Fig. 3 - La famiglia dei Polifenoli

## LE VIE DELLA TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA

Come nelle cellule normali anche in quelle tumorali la popolazione cellulare dipende dal delicato equilibrio tra l'espressione di diversi geni che spingono verso la crescita, verso l'arresto della crescita ed eventualmente verso la morte cellulare.

Gli oncogeni sono geni implicati nella crescita cellulare: producono proteine anomale che, a loro volta, trasformano il senso cancerogenico il comportamento delle cellule intervenendo su delicati sofisticati livelli di controllo mitotici tramite la formazione di sequenze e reti complesse in dipendenza da diversi fattori di crescita. Ad esempio un importante mediatore dei processi di proliferazione e sopravvivenza tumorale in neoplasie epiteliali soprattutto intestinali è dato dal fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) il cui recettore è una proteina trans-membrana ad attività tirosinchinasica. In seguito alla interazione recettore-ligando si attiva la funzione tirosinchinasica con conseguente numerose proteine coinvolte nella trasduzione del segnale proliferativo lungo due principali vie:

- La via Ras – Raf – MEK – ERK – coinvolta il processi proliferativi.
- La via PI3K – PTEN – AKT- m TOR coinvolta in processi di sopravvivenza

Le chinasi traslocano nel nucleo dove fosforilano le proteine che stimolano la trascrizione di vari geni implicati nel processo mitotico: le mutazioni del gene RAS avvengono circa nel 50% dei tumori intestinali e pancreatici mentre in larga percentuale di quelli esofagei si riscontra una iperespressione della proteina mTOR.

Invece i geni oncosoppressori (o antioncogeni o geni recessivi) normalmente codificano per proteine che inibiscono la crescita cellulare mediante processi enzimatici di fosforilazione, fosfatasi, proteolisi ecc. e possono presentare mutazioni. Rb codifica per la proteina pRb che controlla il ciclo cellulare ed è mutata nel retinoblastoma ed anche in altri tumori. La p53 esplica molte funzioni connesse con la riparazione del DNA e l'induzione della apoptosi (in presenza di un danno non riparabile del DNA). I BCRA influenzano il ciclo cellulare e provvedono alla riparazione del danno al DNA e pertanto una loro mutazione favorisce la progressione della neoplasia e mantiene in vita le cellule cancerose. Inoltre le cellule neoplastiche possono bloccare l'arresto del ciclo cellulare attivando l'enzima telomerasi, responsabile della sintesi dei telomeri, estremità dei cromosomi che accorciandosi progressivamente nelle cellule normali limitano il numero di mitosi e arrestano il ciclo.

La morte cellulare avviene per necrosi o per apoptosi. La seconda avviene senza causare danno ai tessuti circostanti o significativi processi infiammatori ed è innescata dalla attivazione di due vie principali:

- Intrinseca, che comporta la disgregazione della membrana dei mitocondri, è innescata dalla mancanza di fattori di crescita o, in risposta al danno ad DNA, da stress ossidativo, ipossia, agenti chimici tossici (es. chemioterapici).
- Estrinseca che comporta l'attivazione di un recettore pro-apoptotico sulla superficie cellulare ed è innescata dalla attivazione dei "recettori di morte"

coinvolgendo la caspasi-8 che attiva direttamente la caspasi-3 inducendo la apoptosi.

Nelle cellule cancerose un ruolo importante è svolto dal proteasoma , complesso proteasico multicatalitico, che degrada molte proteine endogene , non correttamente conformate o danneggiate, assicurando le normali funzioni cellulari e svolgendo un ruolo essenziale in molti processi cellulari fra cui la progressione del ciclo cellulare, la proliferazione, l'apoptosi, l'angiogenesi. Per accentuare la replicazione cellulare i proteasomi frammentano proteine che inibiscono il ciclo cellulare. 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 ed in una cellula cancerosa giocano un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione della malattia.

D'altronde fattori informativi esterni alla cellula di tipo ambientale (farmacologico, alimentare, immunologico, endocrinologico...) possono incentivare o rallentare la crescita delle cellule tumorali. Le atipie morfologiche e le anomalie di comportamento dipendono anche da modificazioni epigenetiche, quali ad es. quelle indotte da processi di metilazioni del DNA, acetilazione e fosforilazione degli istoni, formazione di attrattori nelle reti di trasduzione del segnale). (4)

Scopo del presente opuscolo informativo è l'esposizione dell'azione di sostanze vegetali sui punti di inibizione nelle principali vie che conducono allo sviluppo del processo neoplastico, sulla interazione con i tradizionali farmaci antitumorali, sull'uso nella prevenzione e trattamento degli effetti collaterali indotti dalle terapie .

Tradizionalmente da lungo tempo molti prodotti vegetali vengono utilizzati nelle cura dei tumori ed anche i prodotti dietetici possono opportunamente essere usati in combinazione con farmaci antitumorali per migliorarne gli effetti e ridurre la tossicità e le complicanze. (5) La pianta medicinale deve essere vista come un insieme in cui i vari componenti hanno funzioni proprie ed interagenti nell'assorbimento, nel metabolismo, nella biotrasformazione .

### **FARMACI ANTITUMORALI DI ORIGINE VEGETALE**

Le piante hanno una lunga storia nel trattamento antitumorale svolgendo un ruolo significativo come sorgente diretta o indiretta di farmaci (3). Infatti più del 60% dei farmaci antineoplastici hanno una origine naturale derivando da piante, organismi marini e microrganismi (4,5)

Il successo della ricerca di agenti antitumorali da organismi vegetali è iniziata a metà del XX sec. con la scoperta degli alcaloidi della vinca e l'isolamento delle podofillotossine . In seguito a queste evidenze il National Cancer Institute (NCI) ha avviato nei primi anni 60 un intenso programma di raccolta e screening di piante focalizzando l'attenzione su quelle provenienti dalle zone temperate del pianeta. La realizzazione di questo programma ha consentito l'individuazione molti nuovi composti ad alto potenziale citotossico tra cui le camptotecine e i taxani. La ricerca si è conclusa

negli anni 90 portando diverse nuove molecole in campo clinico e molte altre in fase pre-clinica avanzata(6). Il successo è dovuto all'incredibile biodiversità presente nel regno vegetale che ha dimostrato e continua a dimostrare di essere una preziosa fonte di nuovi farmaci antitumorali e non solo(7-8). Sono state così individuate le principali piante medicinali da cui sono derivati importanti farmaci antitumorali: *Colchicum autumnale*, *podophillum peltatum*, *camptotheca acuminata*, *Catharanthus roseus*, *Chelidonium majus*, *Taxus baccata* e *brevifolia*.

L'evoluzione della fitoterapia in campo oncologico è proseguita in parallelo con l'evoluzione della terapia stessa. Dopo le scoperte dei farmaci ad attività antitumorale negli anni 60-90 oggi le piante medicinali hanno assunto anche un altro ruolo in oncologia: alcune preparazioni vegetali hanno dimostrato di possedere attività antiangiogenetica allargando le potenzialità terapeutiche e molte altre hanno dimostrato di possedere importanti applicazioni cliniche come supporto alla chemio e radioterapia migliorandone l'efficacia e diminuendo gli effetti collaterali. Si può schematicamente affermare che oggi il regno vegetale contribuisce alla lotta contro i tumori fornendo principi attivi ad attività antitumorale, antiangiogenetica, di protezione degli effetti tossici chemio-radioindotti, di terapia di supporto.

### **UNA PIANTA .... UN FIORE ....UN FARMACO....**

Scopo della terapia antitumorale è la distruzione selettiva delle cellule tumorali. Tra i composti naturali maggiormente attivi dotati di attività antineoplastica sono quelli che interagiscono con la tubulina.

La tubulina è una proteina globulare che costituisce l'unità fondamentale delle strutture del citoscheletro, il microtubulo. Essa è implicata in numerose funzioni essenziali per la sopravvivenza cellulare: mitosi, trasporto, mobilità cellulare, movimento ciliare e dei flagelli. I microtubuli rappresentano un target privilegiato per numerosi agenti antitumorali che possono essere classificati in due categorie:

1. Composti che inibiscono la polimerizzazione della tubulina e impediscono la formazione dei microtubuli e a loro volta possono essere suddivisi in due sottogruppi in funzione dei loro siti di legame alla tubulina:
  - a) Agenti che si legano al sito della colchicina (fiori del *Colchicum autumnale* L., del *podophillum peltatum* chiamato anche podofillo o mandragola)
  - b) Agenti che si legano al sito di legame della Vinca
  - c) Camptotecine
  
2. Composti che inibiscono la depolimerizzazione e stabilizzano i microtubuli
  - a) Taxani

- b) Fiori del *Colchicum autumnalis* *Colchicum autumnale* è una piccola pianta erbacea della famiglia delle Liliacee molto comune in Italia, con fiori di colore lilla-rosa



Fig. 4 - Fiori di *Colchicum autumnale* L.

Di questa pianta vengono utilizzati i bulbi, i semi ed i fiori che contengono amido, zucchero, gomme, resina e due alcaloidi: colchicina e colchiceina, la prima insolubile in acqua presenta elevata tossicità, la seconda non ha impiego in farmacologia. Agiscono come “veleni del fuso mitotico” inibendo la polimerizzazione della tubulina e di conseguenza bloccando la mitosi. L’attività antimitotica della colchicina è stata scoperta da circa 60 anni ma non viene utilizzata attualmente in terapia antitumorale per la sua elevata tossicità mentre si utilizza nella terapia della gotta e della Febbre mediterranea familiare. La scoperta della colchicina ha consentito la sintesi di numerosi derivati tra cui il profarmaco dell’alcolcolchinolo chiamato ZD6126 e dei colchinoidi.

- Fiore del *Podophyllum peltatum*

Le podofillotossine sono composti derivati dal *Podophyllum peltatum* (podofillo o mandragola), pianta erbacea della famiglia delle Berberidaceae.



Fig. 5 - Fiore del *Podophyllum peltatum*

La podofillina è una resina usata nel passato per il trattamento delle verruche ed era stata inserita nella farmacopea americana dal 1820 al 1942 allorquando venne rimossa per la sua tossicità.

I suoi derivati semisintetici etoposide e teniposide rappresentano farmaci attivi contro varie forme di neoplasie : linfomi, carcinoma del testicolo, del polmone, leucemia. Blocca le cellule neoplastiche nell'ultima parte della fase S e in G2 della mitosi inibendo la topoisomerasi II e quindi di conseguenza la sintesi del DNA (9 )

I b - Agenti che si legano al sito di legame della Vinca

La Pervinca del Madagascar (*Catharanthus roseus* G. Don o *Vinca Rosea* L) della famiglia delle Apocinaceae eretta, di 35-80 cm di altezza stata usata in passato nella medicina popolare per bloccare la secrezione latte e nella cura del diabete. (Fig. 6 ).





Fig. 6 - Fiore della *Vinca*

Sottoposta a studi specifici non ha rivelato nessuna efficacia sulla glicemia e ha aumentato la suscettibilità degli animali verso le infezioni batteriche inducendo i ricercatori a identificare eventuali composti ad azione immunosoppressiva.: sono stati così isolati e caratterizzati alcuni alcaloidi dimerici indolici provvisti di attività antileucemica, la vincristina , la vinblastina ,la vindesina che si trovano nella pianta in percentuali assai basse (0,0002%). La droga è costituita dall'intera pianta e gli alcaloidi isolati trovano impiego nella cura di leucemie, linfomi, alcuni tumori solidi (testicolo, polmone, mammella). In particolare un alcaloide semisintetico, la vinorelbina, è entrato nell'uso clinico routinario per curare il tumore del polmone e della mammella (10,11). Il principale meccanismo con cui queste molecole esplicano l'azione citotossica è dato dalla interazione con la tubulina determinando un'alterazione della funzione dei microtubuli, costituenti essenziali del citoscheletro della cellula, da cui dipende la formazione di fuso mitotico. Il risultato di questa azione è l'arresto mitotico in metafase , la disgregazione del fuso, ed una alterazione del processo di segregazione dei cromosomi. (12) Gli alcaloidi della *Vinca* sono in grado di esplicare anche altre azioni a livello cellulare: inibizione della sintesi proteica, alterazione del metabolismo lipidico, incremento dei livelli di c-AMP. Gli alcaloidi della *Vinca* sono farmaci ciclospecifici e a causa della disgregazione dell'apparato mitotico la divisione cellulare si arresta in metafase. E la incapacità a segregare i cromosomi in maniera corretta , che invece si disperdono nel citoplasma, determina la morte cellulare. La vinorelbina, derivato semisintetico della vinblastina è disponibile in formulazione orale , risulta meno neurotossica a causa della più bassa affinità per i microtubuli neuronali rispetto a quelli mitotici , è stata studiata nel trattamento di pazienti affetti da cancro della mammella, sia da sola sia in associazione con la capecitabina, da cancro del polmone sia come agente singolo in grado di migliorare la qualità della vita, sia in combinazione con cisplatino con significativo aumento della sopravvivenza rispetto al solo platino.

## 1c - le camptotecine -



Fig. 7 - Pianta di *Camptotheca acuminata* Decne

La *Camptotheca acuminata* è un albero (Fig. 7) della famiglia delle Nyssaceae, originaria di Tibet e Cina. La camptotecina è un alcaloide naturale estratto da tale pianta la cui principale attività citotossica dipende dall'interazione con l'enzima topoisomerasi I che è responsabile della riduzione della tensione torsionale nel DNA superavvolto. Derivati di questa molecola sono il topotecano e l'irinotecano (pro-farmaco) che sono utilizzati con buoni risultati nel trattamento di neoplasie ovariche, comprese quelle resistenti al platino, del carcinoma del colonretto, compresi quelli non responsivi al 5-FU, nel carcinoma del polmone e del pancreas. Le camptotecine si legano e stabilizzano il legame tra topoisomerasi I e DNA consentendo il taglio dell'acido nucleico da parte dell'enzima ma inibendo la successiva chiusura dell'elica e determinando l'accumulo di singoli filamenti del DNA e la conseguente morte cellulare (13).

## 2a - Inibitori della depolimerizzazione della tubulina : Taxani



Fig. 8 - Albero di *Taxus brevifolia*

I componenti di questa classe sono alcaloidi di origine naturale come il paclitaxel che venne estratto dalla corteccia del *Taxus brevifolia* (Fig. 8) da Wall e Wan o derivati semisintetici come il docetaxel largamente utilizzati nella terapia antitumorale (polmone, mammella, ovaio...)Il loro

meccanismo di azione si basa sulla capacità di interferire con la formazione dei microtubuli agendo su target molecolari differenti rispetto agli altri composti naturali come le podossifillotossine, la colchicina, gli alcaloidi della vinca. In particolare il paclitaxel ed i suoi derivati si legano al microfilamento determinandone una stabilizzazione prolungata con conseguente depolimerizzazione dei microtubuli tra la profase e l'anafase della mitosi e alterazione della formazione del fuso mitotico con arresto del ciclo di divisione cellulare e conseguente morte della cellula cancerosa (14). E' stato inoltre dimostrato che il docetaxel ha una più ampia attività radiosensibilizzante rispetto al paclitaxel (9)

Un problema che si è dovuto affrontare riguardo alla estrazione del paclitaxel dalla corteccia dell'albero è stato quello del principio attivo in quanto l'estrazione avrebbe comportato alti costi e bassa resa e la rapida estinzione della specie. Tale ostacolo è stato fortunatamente superato dalla scoperta della 10-deacetilbaccatina III (DAB), un diterpenoide che include il complesso sistema tetraciclico del paclitaxel e che viene isolato in buona quantità dalla pianta del tasso europeo (*Taxus Baccata*). In tal modo la semisintesi del paclitaxel a partire dal composto 2 consente un migliore approvvigionamento del farmaco oltre a favorire lo sviluppo di nuovi tassoidi con migliori proprietà farmacologiche.

Nella seconda metà del XX secolo i composti di origine naturale sono stati i protagonisti della terapia antitumorale; tuttavia alla fine degli anni 90 la ricerca si è orientata verso nuove strade e nuovi obiettivi in conseguenza di un nuovo approccio farmacologico incentrato sulle terapie molecolari mirate (anticorpi monoclonali, inibitori delle chinasi) (15), su nuovi approcci di rilascio dei chemioterapici come ad es. immunoconiugati, nanoparticelle che consentano di limitare al massimo i danni ai tessuti sani. Dal 2007 però l'approvazione di tre nuovi farmaci derivanti da prodotti naturali (ixabepilone, trabectedina, temsirolimus) e l'emergere di promettenti composti antitumorali da microrganismi (come la sarinosporamide) e le nuove formulazioni di farmaci già noti derivanti da prodotti naturali hanno nuovamente risvegliato l'interesse e incentivato gli studi sulla ricerca e sviluppo di farmaci di origine naturale (ad es. la formulazione dell'anticorpo monoclonale trastuzumab immunoconiugato con la mertansile 10, tossina prodotta da *Maytenus buchananii*, utilizzato nella terapia del cancro della mammella HER 2 + in stadio avanzato). Inoltre un altro importante fattore che ha contribuito alla riscoperta del mondo naturale come fonte di composti ad attività farmacologica (antitumorale e non solo) è stata la pubblicazione nel 2004 da parte della FDA (Food and Drug Administration) delle linee-guida per l'approvazione del farmaco di origine botanica, il cosiddetto botanical drug destinato alla cura e alla prevenzione delle malattie dell'uomo. Esso è costituito da sostanze vegetali, può essere disponibile in varie formulazioni ed è composto da miscele complesse i cui principi attivi possono essere non noti suscitando grande interesse per la loro complessità intrinseca, per la loro capacità di interagire con molteplici target e influenzare diversi pathway: si sta affermando sempre più il concetto di pianta come biofabbrica per la produzione di composti di interesse terapeutico e l'obiettivo di studio di una pianta si è ampliato spostando l'interesse per l'identificazione del singolo principio attivo verso l'osservazione della pianta in toto e focalizzando l'attenzione sul fitocomplesso considerato come l'insieme dei componenti attivi e non attivi di una droga vegetale.

### CONSIDERAZIONI

E' innegabile che per oltre 40 anni le piante medicinali hanno rivestito un ruolo di primaria importanza come fonte di principi attivi utilizzati nella chimica farmaceutica per la sintesi di gran parte dei farmaci antiblastici ancora oggi in uso come quelli riportati in precedenza. Ancora oggi emerge da ricerche scientifiche su database che l'interesse per le piante medicinali anche in oncologia è molto intenso: se da un lato una analisi accurata e precisa consente di affermare che "piante miracolose" come l'artemisina o l'aloè o la curcuma, la più studiata, non dimostrano alcuna efficacia nella terapia oncologica, dall'altro lato risulta evidente che la fitoterapia potrebbe essere vantaggiosamente impiegata nel trattamento di supporto per il controllo di alcuni effetti tossici indotti dai chemioterapici allo scopo di consentire una puntuale somministrazione del trattamento prescritto e contemporaneamente a migliorare la qualità della vita del paziente. E' di fondamentale importanza che l'impiego razionale dei fitoterapici in oncologia come in tutta la pratica clinica deve basarsi indiscutibilmente sulla precisa conoscenza delle caratteristiche chimiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche dei prodotti utilizzati e sulle possibili interazioni con farmaci classici assunti o con alimenti. Alcuni prodotti vegetali a tale

scopo presentano un significativo grado di efficacia nella cura di supporto del paziente oncologico ed un profilo di tollerabilità e sicurezza: ad es. merita dovuta considerazione e attenzione lo Zenzero officinale (29) come antiemetico, l'Aloe vera in gel ( 17 ) nella cura delle radiodermiti, l'utilizzo dell'estratto secco di radice di P. Ginsec (16) per il controllo della fatigue; infine potrebbe avere un positivo impatto nella terapia del dolore l'uso di estratti di Cannabis sativa a titolo noto di CBD e THC specialmente nei casi che non rispondono agli oppioidi.

Quindi le piante medicinali oggi assumono un ruolo diverso rispetto al passato: non possono essere considerati degli antitumorali efficaci da usare in alternativa ai farmaci tradizionali ma certamente un uso consapevole e razionale nella terapia di supporto e nel controllo della tossicità iatrogena appare certamente veritiero e positivo e rispondente al criterio che individua come obiettivo principale la cura del malato e non semplicemente quella della malattia.

Analogamente ai farmaci anche l'efficacia dei fitoterapici deve essere valutata e dimostrata mediante studi farmacologici e clinici che possano confermare, modificare o sfatare le conoscenze relative ad una pianta che sono state tramandate per secoli e possano rivelare tossicità un tempo ritenute terapeutiche. Sono molti i lavori scientifici inerenti la comprensione dei meccanismi di azione dei fitoterapici ma sono sempre più indispensabili quelli di farmacologia preclinica finalizzati alla efficacia dei preparati di erbe utili per un uso razionale. La fitoterapia basata sull'evidenza è una applicazione della EBM che rappresenta uno strumento utile in campo clinico

(18,19) che ricerca le migliori evidenze e la miglior soluzione possibile per un problema clinico e pertanto la fitoterapia basata sull'evidenza scaturisce dalla necessità di appurare la sicurezza, l'efficacia, la tollerabilità dei preparati di derivazione vegetale(20,21).

### **SOSTANZE VEGETALI BIOATTIVE: INDICAZIONI E POSSIBILE INTERAZIONE CON GLI ANTIBLASTICI**

I composti bioattivi di origine vegetale rappresentano una grande varietà di sostanze, comunemente assunte con la dieta, in grado di modulare numerose attività biologiche e importanti funzioni dell'organismo e pertanto possono influenzare positivamente lo stato di salute e contribuire alla prevenzione delle malattie. Le attività da esse esercitate sono molteplici: antiossidante ed antinfiammatoria, modulazione degli enzimi di detossificazione, stimolazione del sistema immunitario, attività antibatterica e antivirale, attività antiproliferativa e antitumorale. Tuttavia occorre tener presente che gli studi in merito che permettono di evidenziare il ruolo sullo stato di salute non sono conclusivi e lasciano aperti alcuni interrogativi ai quali si cerca di dare risposte in tema di dosaggio, età, efficacia, effetti collaterali, interazioni...

**POMODORO** - Solitamente gli effetti benefici del pomodoro vengono ascritti alla presenza di licopene, un pigmento responsabile del suo colore rosso e presente in alte concentrazioni nella salsa cotta; in realtà il frutto contiene una grande varietà di composti fitochimici: carboidrati, fibre, proteine, aminoacidi essenziali, potassio, sodio, ferro, calcio, fosforo, phitochemicals (polifenoli, glicocalcoidi, carotenoidi) e vitamine principalmente C, E ed in minor quantità A, B6.

Tra i composti fenolici il pomodoro è fonte di flavonoli, presenti soprattutto nella buccia dei frutti rossi maturi e consistono soprattutto in coniugati della quercitina e del kaemferolo. Tra i carotenoidi il più studiato per i suoi effetti benefici risulta essere il licopene, potente antiossidante. La presenza nella dieta di altri lipidi come l'olio di oliva o di altri carotenoidi come il beta-carotene e la isomerizzazione indotta dal calore fanno sì che biodisponibilità e l'assorbimento del licopene da prodotti a base di pomodori aumentano. I risultati più promettenti sono in vitro e in vivo in modelli animali si sono avuti nello studio sul carcinoma prostatico sulle cui cellule eserciterebbe un effetto protettivo. E' stato ipotizzato che il licopene possa modulare i processi di mutagenesi, cancerogenesi, differenziamento e proliferazione tramite la soppressione della via di segnalazione fosfatidilinositolo 3-chinasi/Akt di mTOR e up regulation di proteine apoptotiche come bax e fas ligando, riduzione di ciclina D1 e conseguente arresto del ciclo in fase G0-G1.(6) Le cellule prostatiche normali sono anch'esse sensibili all'azione del licopene pertanto il pomodoro esercita un'azione positiva anche nel caso di ipertrofia prostatica benigna. Infine è stato dimostrato un sinergismo tra l'acido eicosapentaenoico contenuto nel pesce ed il licopene nel bloccare la crescita di cellule di cancro del colon (7). La salsa di pomodoro costituisce una fonte ideale di licopene dato che il calore impiegato lo libera dalle matrici proteiche cui è legato e l'olio di oliva ne facilita l'incorporazione nelle micelle, data la sua natura lipofila, per l'assorbimento intestinale.(8). Il licopene non è sintetizzato dall'organismo umano ma occorre procurarlo dagli elementi che lo contengono.

**AGLIO e CIPOLLA** - Gli effetti benefici associati all'utilizzo dei vegetali del genere *Allium* sono noti fin dall'antichità. Infatti il papiro di Ebers riporta alcune centinaia di formule terapeutiche a base di aglio (*A. sativum*) e cipolla (*A. cepa*) per curare cefalea, punture di insetti, malattie cardiache ... Attualmente oltre alle proprietà antimicrobiche, -parassitaria, -micotica, ipotensiva e antiaggregante, sono emerse la capacità antitumorale per l'attività preventiva e terapeutica. I composti fitochimici che caratterizzano il genere *Allium* si suddividono in due categorie principali: volatili e non volatili che comprendono saponine e flavonoidi.(9) E' stato osservato che le foglie modificate della cipolla contengono una delle più elevate quantità di flavonoidi del mondo vegetale, in particolare antocianine e flavonoli. Il genere *cepa* è il vegetale con il più alto contenuto del flavonolo quercitina(10), una molecola che impedisce la crescita di cellule cancerose (coltivate in laboratorio); tra i flavonoli minori sono da citare kaemperolo, isoramnetina, luteolina. Fra i composti volatili sono da citare quelli contenenti selenio e zolfo (OSCS). Le proprietà antitumorali di questi bulbi sembrano legate al loro contenuto di sostanze solforate. Da utilizzare con cautela in corso di chemioterapia e da evitare l'associazione con la Dacarbazide per interazione diretta.

Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare gli effetti di prevenzione antitumorale da parte di verdure e composti organo solforici estratti da alliacee; inibizione della mutagenesi, modulazione di enzimi, inibizione della formazione di addotti del DNA, detossificazione di radicali liberi, effetti inibitori sulla proliferazione cellulare. E' da tener comunque presente che l'aglio causa interazioni farmacologiche con: wafarin (rischio sanguinamento), Ace-inibitori (interferenza sui valori pressori arteriosi), antivirali, antinfiammatori in quanto agisce sull'isoforma CYP 1A1,

**UVA** - L'uva è nota per la straordinaria varietà di polifenoli in essa contenuti, parecchie classi di composti con la struttura comune in quanto derivati dal benzene con uno o più gruppi idrossilici. Le principali classi di polifenoli, flavonoidi e stilbeni, sono presenti nella buccia e nei semi e la varietà nera ne è molto più ricca di quella bianca con correlazione al suo maggior potere antiossidante. Tra i composti fenolici quelli che distinguono la nera dalla bianca sono le antocianine, phytochemicals appartenenti alla classe dei flavonoidi e responsabili della colorazione bruna dell'uva. Tra i flavonoli invece sono maggiormente presenti i derivati della quercitina sia nell'uva bianca sia nella nera. Nonostante la grande quantità di composti presenti nell'uva la molecola di maggior interesse sembra essere il resveratrolo, uno stilbene sintetizzato nell'epidermide fogliare e nell'esocarpo ma non nella polpa e l'uva nera ne contiene grandi quantità. L'attività antineoplastica del composto è stata documentata per la prima volta da Jang (11) nel 1997, con innegabili risultati ottenuti in vitro ma non emersi in vivo per la scarsa biodisponibilità della molecola dovuta soprattutto a ridotto assorbimento, breve emivita (10-15 m'), accelerato metabolismo di glucuronidazione e solfatazione. Secondo uno studio dell'Università di Queensland (Australia) il resveratrolo sarebbe in grado di prevenire i tumori influenzando il processo di apoptosi. Va comunque tenuto presente che per ottenere un effetto benefico antineoplastico è necessario una elevata concentrazione ematica del composto difficilmente raggiungibile con l'alimentazione. Il resveratrolo ha effetti proapoptosici in quanto danneggia le funzioni mitocondriali, la catena respiratoria, l'acetilazione e la fosforilazione della proteina p53. In vitro infine si dimostra chemiosensibilizzante in vari tipi di cancro perché abbassa la soglia di induzione di morte cellulare programmata da parte di antitumorali classici e neutralizza la chemioresistenza. Da tener presente che il resveratrolo è pressoché assente nel vino bianco mentre si trova nel vino rosso. Va comunque sfatato il mito che il vino rosso possa essere utile alla salute poiché la quantità di molecole utili che contiene non riesce a limitare il danno da etanolo e dai suoi metaboliti. Sono comunque state segnalate possibili interazioni con irinotecan, ciclofosfamide, inibitori di EGFR, taxani, etoposide, alcaloidi della vinca, agenti alchilanti, derivati del complesso del platino.

**LE CRUCIFERE: CAVOLI E BROCCOLI** - Ortaggi della famiglia delle crucifere stanno attirando maggiore attenzione a causa del loro contenuto di glucosinolati e isotiocianati ad attività antitumorale. Le notevoli proprietà curative e preventive delle crucifere (così chiamate per la forma a croce delle foglie) sono legate alla disponibilità di fibre, sali minerali, vitamine, sostanze antiossidanti ad attività antitumorale (composti fenolici indoli e flavonoidi, vit C, carotenoidi precursori della vit. A). Altri potenti composti ad attività antiproliferativa contenuti nelle crucifere sono gli isotiocianati, il sulforafano, la quercitina. Tutti derivati dalla famiglia dei fenolici ormai da anni riconosciuti in grado di svolgere attività antitumorale contrastando lo stress ossidativo, favorendo l'apoptosi. Nella fig. 9 vengono riportati i vari passaggi che dall'indologlucosinolato portano alla formazione di prodotti ad attività antitumorale. Il sulforanato, principale e più potente isotiocianato, presente nei broccoli, insieme all'epigallocatechina gallato, presente nel tè verde, vince la resistenza alla chemioterapia con Cisplatino e paclitaxel nel carcinoma ovarico(24). Inoltre il sulforanato riduce la proliferazione cellulare mediante l'arresto del ciclo

replicativo e induce l'apoptosi mediante l'attivazione delle caspasi. Malgrado le numerose e importanti proprietà deve essere consigliato con parsimonia nelle persone con ipotiroidismo in quanto alcuni isotiocianati (goitrina) limitano la produzione di ormoni tiroidei in quanto in grado di legare lo iodio legando e di bloccarne l'assorbimento a livello della ghiandola tiroidea. Le crucifere se cotte riducono di molto il contenuto di questa sostanza.

### I composti fenolici presenti nel cavolo

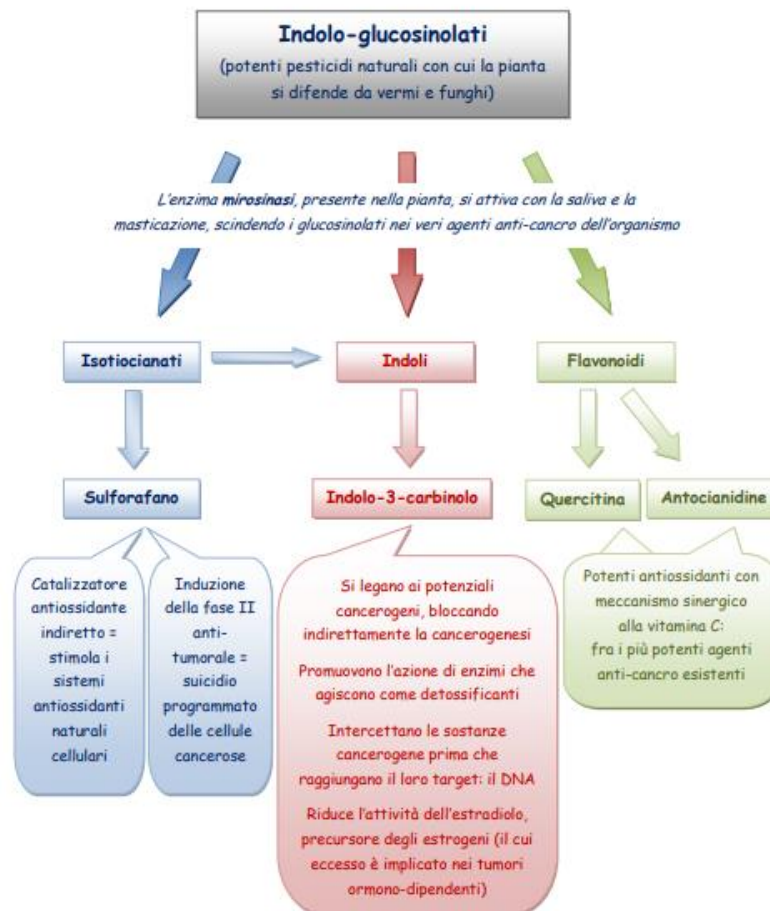


Fig. 9 (da ANT, Alimentazione e Salute)

Le proprietà benefiche e curative del cavolo erano note già nell'antichità e al riguardo si riportano le parole di Catone il Vecchio del III sec. a. C. che così scriveva nel De Agricoltura: "Mangiatelo sia cotto che crudo. Se lo volete mangiare crudo fatelo prima macerare nell'aceto.

Si digerisce meravigliosamente, fa bene al ventre e all'urina. L'acqua in cui è stato bollito giova

A tutto il corpo. Se poi ad un banchetto volete bere molto e mangiare con appetito prendetelo

Crudo prima del pasto e fate altrettanto dopo il pasto (consumate circa cinque foglie).

Avrete la sensazione di non aver ingerito nulla e potrete bere quanto vorrete"



E' doveroso segnalare che i consigli alimentari elargiti al tempo dei Romani e consistenti in lauti banchetti e abbondanti libagioni sono al giorno d'oggi assolutamente da evitare!!!

**ALGHE** - La bassa incidenza di alcuni tipi di tumori nelle popolazioni orientali , in particolare nei Giapponesi, sono da ricondurre, secondo alcuni recenti studi, al largo e diffuso consumo di alghe. Da questi studi emerge che le donne giapponesi , per esempio, contengono nel sangue un livello di estrogeni più basso rispetto alle donne occidentali con conseguente fattore protettivo nei riguardi dei tumori ormono-dipendenti (mammella, endometrio). I principi attivi presenti nelle alghe e dotati di proprietà antitumorali sono rappresentati da fucoxantine e fucoidano. Le alghe sono contenute in piccole dosi dei "sushi" , specialità della cucina giapponese ormai diffusa in tutto il mondo e anche in Italia.

Non si può non ricordare a proposito dell' importanza della dieta nella prevenzione dei tumori che va ascritta ad uno studio su donne giapponesi emigrate in America nell'immediato dopoguerra la segnalazione, ormai di portata storica, che il cambiamento delle abitudini alimentari in una popolazione di immigrati con l'assunzione e il consumo delle sostanze nutritive del paese ospitante comportava l'assunzione dello stesso rischio cancerogeno delle popolazioni indigene.

Recenti pubblicazioni mostrano possibili sinergie tra estratti di alga e cisplatino sia in termini di efficacia di cura sia di riduzione della nefrotossicità indotta dal chemioterapico (30).

**OLIO DI OLIVA** - Fin dall'antichità sono state attribuite all'olio di oliva proprietà nutrizionali, organolettiche e terapeutiche che si sono tramandate per secoli. In una pregevole opera di medicina del 1614 scritta da Giacomo Castelvetro (Modena 1526-Londra 1616) e pubblicata in Inghilterra e intitolata "Breve racconto di tutte le erbe e di tutti i frutti che crudi o cotti si mangiano in Italia", parlando delle olive e dell'olio si dice che: " ..Si colgono allora le olive ancora che si vogliono mangiare... che delle altre si facci l'olio, cotanto alla salute de' nostri corpi giovevole ; ognun sa a quante altre cose egli sia buono, onde di questo altro non dirò". Nello stesso libro l'autore ci informa che "Gli italiani mangiano più erbaggi e frutti che carne". E al giorno d'oggi lo studio delle proprietà salutari dell'olio di oliva ha avuto un notevole impulso sia perché le moderne tecniche analitiche hanno permesso di acquisire conoscenze dettagliate sulla sua composizione chimica e sia perché le recenti tecniche di biologia molecolare possono evidenziare caratteristiche biologiche estremamente interessanti che forniscono supporto biologico ad osservazioni ed acquisizioni di tipo epidemiologico in tema di nutrizione . Al riguardo un importante studio che ha in seguito costituito un punto di riferimento per indagini epidemiologiche successive è senza dubbio rappresentato dal lavoro di A.Tricopoulou (19) nel 2000 inerente l'incidenza di tumori maligni in vari organi del corpo su pazienti residenti in differenti aree geografiche evidenziando che nel bacino del Mediterraneo l'incidenza di tumori a carico del colon, mammella pancreas e prostata, era di gran lunga inferiore a quella registrata nei Paesi Nord-europei, fenomeno ascrivibile alla diversa tipologia di alimentazione (di tipo mediterraneo dei paesi del Sud-Europa con uso di grassi assunti dall'olio di oliva ed elevata assunzione di grassi di origine animale nel Nord-Europa). Studi successivi condotti in vari paesi produttori di olio di oliva (Grecia, Spagna, Italia) hanno confermato che questo prodotto sembra esercitare un effetto protettivo sull'insorgenza dei tumori e lavori scientifici di epidemiologia

molecolare sembrano confermare il ruolo protettivo dell'olio di oliva nella fase di iniziazione di processo di cancerogenesi con il riscontro di una riduzione del numero di addotti al DNA (legame tra il DNA ed una sostanza xenobiotica di origine ambientale o alimentare che può innescare il processo di cancerogenesi) da parte di sostanze cancerogene associata al consumo di olio di oliva e all'assunzione di acido oleico(20). E' stato segnalato che i lipidi dell'olio di oliva sembrano indurre l'espressione di geni correlati con il differenziamento cellulare e possono rappresentare il meccanismo attraverso cui una alimentazione ad elevato contenuto di olio di oliva esercita un effetto modulatore nei riguardi del processo di trasformazione neoplastica. Nello studio di Menendez et al. si è evidenziato come l'acido oleico sia in grado di modulare negativamente alcuni oncogeni ed in particolare l'oncogene HER2 (21-22) recettore presente sulla superficie delle cellule la cui overespressione è implicata nei tumori della mammella; l'acido oleico contenuto nell'olio di oliva induce una "repressione" dell'oncogene HER2. Analogo effetto inibitorio specifico della attivazione del proto oncogene HER2 sembra svolto dalla oleuropeina aglicone. In uno studio del 2008 del Centro oncologico Anderson di Madrid e pubblicato sul Clinical and Translational Oncology, i ricercatori spagnoli hanno analizzato gli aspetti medici degli scritti di Giacomo Castelvetro evidenziando come le informazioni fornite testimoniano l'interesse dello scrittore per il tipo di alimentazione italiana del diciassettesimo secolo in linea con la dieta mediterranea.

Da segnalare inoltre l'importanza che rivestono negli studi in vitro in tutti gli stadi del processo di cancerogenesi sostanze bioattive della frazione polifenolica (flavonoidi, secoiridoidi, lignani, fenolici) contenuti nell'olio di oliva. E' stata dimostrata la loro capacità di intervenire nelle fasi di iniziazione inibendo, anche a basse concentrazioni, il danno ossidativo al DNA causato dalle specie reattive di ossigeno (cosiddetti ROS) prodotti fisiologicamente nel nostro organismo in condizioni di stress. Inoltre i fenoli sembrano esercitare effetti positivi negli stadi successivi del processo di trasformazione neoplastica inibendo la proliferazione e inducendo l'apoptosi (morte cellulare programmata) (23). Infine i polifenoli dell'olio di oliva sembrano inibire le chinasi ciclina-dipendenti (CDK) proteine la cui ridotta espressione induce l'arresto del ciclo cellulare nella sua fase iniziale (passaggio da G0 a G1). Un'ultima ma non meno importante funzione esercitata dai polifenoli presenti nell'olio di oliva è quella antinfiammatoria; infatti i fenomeni infiammatori cronici, l'infiammazione a bassa intensità, predispongono alla insorgenza dei tumori agendo da induttori in tutte le fasi della cancerogenesi: danno al DNA, disregolazione della proliferazione cellulare, insensibilità ai segnali antiproliferativi, resistenza all'apoptosi, potenziamento dell'angiogenesi, invasione dei tessuti. Bisogna comunque considerare che non è ancora chiarito il problema della biodisponibilità dei fenoli presenti nell'olio di oliva: la concentrazione plasmatica e nei distretti dell'organismo dei prodotti non è sovrapponibile a quella riscontrabile negli esperimenti in vitro. Recenti studi sembrano dimostrare che i livelli plasmatici di fenoli ottenibili dopo assunzione di olio di oliva siano di gran lunga inferiori.

**THE' VERDE** - Sono numerose le ricerche che confermano il ruolo importante esercitato dal thè verde e particolarmente dalle catechine che contengono, nella lotta contro il cancro intervenendo direttamente nel processo di cancerogenesi e nell'ostacolare la formazione di nuovi vasi sanguigni che sostengono la crescita neoplastica. Nel thè verde (non fermentato) i polifenoli sono presenti

sottoforma di flavonoidi e si ritrovano in maggior concentrazione come catechine di cui è maggiormente rappresentata la epigallocatechina (EGCG). E' inoltre presente acido gallico l'acido clorogenico e l'acido caffeico oltre a vari amminoacidi e vitamine. Esercita attività antiossidante con:

- inibizione degli enzimi pro-ossidanti (lipossigenasi, cicloossigenasi, xantina ossidasi) coinvolti nella moltiplicazione cellulare e nella sintesi del DNA
- Induzione degli enzimi antiossidanti ( glutatione-S-transferrasi)

L'azione antitumorale sembra esplicarsi attraverso:

- Inibizione della DNA topoisomerasi I e II
- Arresto della proliferazione cellulare
- Decremento della Bcl2 (geni antiapoptosici)
- Incremento della p53 (geni apoptotici)
- Inibizione della VGFR (recettore per il fattore di crescita vascolare)
- Inibizione della angiogenesi per azione sulle vie di segnale PI3K/Akt-mTOR e ERK MAPK

Si è notato che l'associazione di EGCG con il tamoxifene nella terapia ormonale del cancro alla mammella facilita l'apoptosi in percentuale maggiore rispetto alla sola terapia ormonale. Il recettore tirosinochinasi rappresenta un target di EGCG per la inibizione della crescita tumorale. Va comunque segnalato che il thè verde interferisce con il metabolismo della doxorubicina aumentandone la tossicità per cui il suo uso è sconsigliato nei pazienti in trattamento con questo antitumorale; diminuisce inoltre l'efficacia del bortezomib utilizzato nella cura del mieloma multiplo.

**FRUTTI DI BOSCO** - More, mirtillo, lamponi, fragole, sono ricchi di acido ellagico che limita alle cellule tumorali il processo angiogenetico, cioè la possibilità di creare vasi sanguigni con cui alimentarsi. Contengono antocianidine che agiscono sulla sintesi del DNA. Il congelamento non altera le proprietà di questi frutti.

**ALOE** - Si tratta di numerose piante differenti per proprietà e certamente tra le più studiate. Dalla pianta vengono utilizzate tre distinti prodotti: il gel puro ricavato dalla parte più interna ( utilizzato con successo fin dagli anni quaranta per il trattamento di eritemi e mucositi da radioterapia); il succo ricavato con la spremitura e infine la pianta intera preparata trituro le foglie. L'unica vera interferenza è causata dalla presenza nella corteccia di antrachinoni (aloemodina) che hanno un effetto lassativo e quindi va evitata l'associazione con terapie che causano diarrea. Induce ipopotassiemia per cui bisogna evitare l'associazione con i farmaci derivati dal complesso del platino .

**CURCUMA** - La Curcuma appartiene alla famiglia delle Zinziberaceae che comprende piante provviste di rizoma in numero elevato variabile da 70 a 110 (es. Curcuma Longa, Curcuma aromatica , Curcuma zedoaria..). Dal Turmeric (Curcuma Longa o Domestica) vengono estratti i principi attivi (Curcumin ed altri curcuminoidi) dotati di proprietà antiossidanti, antinfiammatori,

antiproliferativi. In vitro il Curcumin esercita attività antinfiammatoria interrompendo il segnale NF-kB che svolge un ruolo importante nel processo di cancerogenesi ed è quindi coinvolto in molteplici risposte cellulari: sull'infiammazione, sulla proliferazione cellulare sul processo di apoptosi (27); modula l'apoptosi con meccanismo bc-l 2 correlato e attivazione delle caspasi, diminuisce la quota circolante di VEGF con inibizione dell'angiogenesi. E' stato evidenziato un possibile sinergismo con un regime chemioterapico a base di taxani nel trattamento del cancro prostatico ormone refrattario (28) e con una schedula a base di 5-fluorouracile e Gemcitabina e un antagonismo con la ciclofosfamide (33)

**ZENZERO** - Lo zenzero ( *Zinziber Officinalis* ) è una pianta erbacea con la buccia biancastra e la polpa bianca e soda e di cui si utilizza il rizoma per l'attività farmacologica. Ha attività antiossidante, antinfiammatoria, antivirale grazie ai suoi principi attivi (curcumene, zinziberene...) ed è dotato di spiccato organotropismo per l'apparato gastroenterico per cui è consigliato per la cura e prevenzione della nausea e vomito da farmaci antitumorali (29)

**MIELE DI ACACIA** - Il miele è sempre stato tradizionalmente usato nella medicina popolare a vari scopi fin dalla civiltà egizia e di quella greca, come ampiamente descritto nelle letterature antiche e negli ultimi anni vi è stato un ritorno di interesse verso le sue proprietà medicamentose in quanto ha mostrato un ampio spettro di attività bioattive (antibatterica, antifungina, antiossidante, antiproliferativa, antinfiammatoria) dovuti alla presenza di flavonoidi (crisina, apigenina, quercetina) e acidi fenolici (ac. clorogenico, cumarico, gallico).

La crisina rappresenta il 50% dei metaboliti attivi (31) e oltre ad avere azione proapoptotica antiossidante ed antinfiammatoria, sensibilizza le cellule tumorali all'azione dei farmaci proapoptotici (32)

La crisina è caratteristica del miele di acacia (che si ricava dai fiori impollinati dalle api dalla *Robinia pseudoacacia* della famiglia delle mimosacee ) ed è un potente inibitore dell'enzima aromatasi. Il primo inibitore utilizzato nella pratica clinica e non più usato è stato l'aminoglutetimide seguito dal formestane. Attualmente si utilizzano gli inibitori di terza generazione costituiti da anastrozolo, letrozolo , exemestane che non influenzano la steroidogenesi surrenalica in modo significativo e pertanto non modificano i livelli basali di cortisolo e aldosterone. Questi farmaci hanno dimostrato una elevata efficacia nel trattamento delle neoplasie mammarie ormonodipendenti ma inducono effetti collaterali non trascurabili.

**GINSENG** - Pianta orientale di cui viene utilizzata la radice come energizzante ed in oncologia come rimedio per la fatigue. E' un potente inibitore enzimatico e pertanto può interferire con l'azione di molti farmaci che restano più a lungo in circolo e quindi provocare effetti collaterali di rilievo. In particolare non deve essere utilizzata in corso di terapia con Camptotecina, Ciclofosfamide, epipodofillotossine, tassani, alcaloidi della vinca, inibitori del recettore EGFR-TK, Imatinib. Sembra ridurre la tossicità indotta dalla mitomicina C. E' sconsigliata nelle pazienti con neoplasia mammaria od endometriale con recettori estrogenici positivi. Le sostanze nervine che contiene possono causare tremore alle mani ed è sempre preferibile consumarlo in tisana e dopo i 40 anni secondo la medicina tradizionale cinese.

**CAMOMILLA** (*Matricaria Chamomilla* L., fam. Compositae) - Una delle più popolari erbe medicamentose con effetto antispastico, sedativo e blando sonnifero. I suoi principi attivi (camazulene, matricarina, bisabololo) hanno spiccate attività antiflogistiche e alcuni suoi componenti (flavonoidi, umbelliferone, apigenina) hanno azione antiallergica inibendo la liberazione di istamina.

Molto usata dai pazienti oncologici come gradevole tisana. Può interferire con l'anastrozolo, farmaco inibitore dell'aromatasi, riducendone la concentrazione nelle persone affette da cancro della mammella estrogeno positivo. Invece un'altra sostanza di origine vegetale, l'olio di menta, ne aumenta la concentrazione.

**SOIA** - E' un legume che viene utilizzato anche a scopo alimentare. In caso di terapia con taxani agisce l'inibitore enzimatico aumentandone la concentrazione nel sangue. Contiene isoflavoni che possono annullare l'effetto del tamoxifene. La ricerca, condotta su modelli murini, ha consentito di individuare le modalità attraverso le quali un consumo costante di soia sul lungo periodo migliora l'efficacia del tamoxifene, grazie alla presenza di genisteina, e riduce il rischio di recidiva di tumore alla mammella. Lo stesso studio però evidenzia che iniziare a consumare soia e derivati per la prima volta durante il trattamento può ridurre l'effetto del tamoxifene nelle donne con recettori estrogenici positivi: questi studi condotti sull'animale dovranno essere confermati sull'uomo. In generale si osserva che il consumo di soia, tra gli altri legumi, è utile nella prevenzione del tumore della prostata e della mammella. Ad esercitare questo effetto "positivo" o "negativo" sull'outcome del trattamento con tamoxifene è soprattutto la genisteina, uno dei flavonoidi più attivi della soia.

**IPERICO** - Usato per i disturbi dell'umore, spesso presenti nei pazienti in chemioterapia. Essendo un induttore enzimatico va evitata l'associazione con tutti i chemioterapici.

## CONCLUSIONI

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 come riportato in tab.1

**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
		40 µmol/L	Ca Prostata, Ca vescica
Curcumina	Curcuma longa	20-40 µmol/L	Linee Ca prostata
		1-100 µmol/L	Ca prostata
		1-10 µmol/L	Cellule Neuro 2, HeLa, Ca del colon
		IC50 = 5 µmol/L	Linea Ca mammella, prostata e astrocitoma
Quercetina	Cipolla, uva, mela, frutti di bosco	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 coloretali primitivi
		20 µmol/L	Linea Ca pancreas
		10-40 µmol/L	Neuroblastoma
		10 µmol/L	Linee di Ca della mammella
Resveratrolo	Uva nera, vino rosso, arachidi, frutti di bosco	100 µmol/L	Cellule tumorali varie
		50 µmol/L	Linee PC-3 e DU145
		1-30 µmol/L	Linee Ca prostata
Licopene	Pomodori, albicocca, papaia, anguria	100 nM	Linee Ca prostata
		0.3-3.0 µmol/L	Linea Ca prostata
Fisetina	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	Linea 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 coloretale LoVos
Acido carnosico	Salvia, rosmarino	IC(50) = 12.5 - 47.5 µg/ml	Linee di carcinoma a piccole cellule del polmone, prostata, fegato, leucemia, mammella.
Allicina (diallil-tiosulfonato)	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 µg/mL	Linea di Ca coloretale

\* 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

Fonte: P. Bellavite, Medic. Natur, 2011

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

	<b>Effetto</b>	<b>Meccanismo/i d'azione*</b>
	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, survivina 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).

Fonte: P. Bellavite, Medic. Natur. ,2011

Non è comunque possibile dedurre una sicura efficacia clinica di questi principi attivi sia perché l'attività dimostrata in vitro non necessariamente correla con l'azione in vivo, sia perché non sono state stabilite con esattezza le dosi da utilizzare in vivo, sia per gli effetti collaterali che possono provocare e le possibili interazioni che possono inficiarle. Infatti le sostanze naturali possono interagire negativamente con i farmaci tradizionali in vari modi:

- interazione diretta tra sostanze diverse che ne riduce la biodisponibilità e l'efficacia
- aumento del metabolismo epatico e quindi della inattivazione ed escrezione del farmaco
- protezione delle cellule dagli effetti citotossici indotti dallo stress ossidativo provocato da vari farmaci.

Ad esempio in corso di terapia con Bortezomid (un inibitore del proteasoma ad attività terapeutica nella cura del mieloma multiplo) l'assunzione di alcuni polifenoli (quercitina, mircetina) inverte l'effetto del farmaco impedendo alle cellule maligne di entrare in apoptosi grazie all'interazione tra la quercitina e l'ac. boronico del farmaco. L'azione antiossidante delle antocianine potrebbe impedire l'effetto citotossico indotto da altri farmaci per distruggere le cellule tumorali.

E' comunque anche possibile una azione sinergica sfruttando l'azione chemiosensibilizzante dei principi attivi vegetali nei riguardi dei chemioterapici tradizionali:

- La quercitina abroga la resistenza delle cellule di melanoma ai farmaci (12)
- Apigenina, genisteina, quercitina sinergizzano con il taxolo (13)
- Il resveratrolo può sensibilizzare le cellule neoplastiche ai farmaci (14)
- Il cisplatino risulta potenziato nell'indurre l'apoptosi dalla quercitina. (15)
- L'acido carnosico aumenta la concentrazione intracellulare di adriamicina modulando la proteina P-gp che agisce sul farmaco con effetto pompa che riduce la concentrazione intracellulare (16)
- quercitina, genisteina, crisina, curcumina, resveratrolo inibiscono la BCRP, proteina che conferisce resistenza ai chemioterapici nel cancro della mammella (17)

Un approccio integrato ad un paziente neoplastico finalizzato a mettere in atto una efficace terapia deve essere indirizzato a bersagli biochimici multipli e ai percorsi che indirizzano e supportano lo sviluppo di un tumore riducendo al minimo la tossicità per i tessuti sani mirando, in un prossimo futuro, ad affiancare, nella prevenzione, alle attuali indicazioni per uno stile di vita sano un "protocollo individuale" per la individuazione del rischio oncologico al fine di favorire una "molecolar target chemioprevention" (18) e nella terapia utilizzando i principi attivi vegetali in combinazioni sinergiche e nella integrazione con la chemio e radioterapia di cui possono migliorare l'efficacia e ridurre la tossicità.

I farmaci antitumorali sono in larga parte di origine vegetale così come pure i farmaci antibatterici. Ed i derivati di origine naturale sono considerati la sorgente più ricca di molecole utili per la produzione farmacologica (25). Si possono definire tre ruoli diversi che possono esercitare i prodotti di origine vegetale nella prevenzione e cura delle neoplasie:

- Effetto antitumorale esercitato da sostanze vegetali ad attività chemioterapica entrati ormai nella pratica clinica
- Effetto coadiuvante in chemio-radioterapia per il controllo della tossicità e tollerabilità
- Effetto palliativo per la gestione di sintomatologia indotta dalla presenza del tumore (es. dolore, fatigue...).



La moderna utilizzazione terapeutica delle piante medicinali si basa su molteplici aspetti: corretta diagnosi, dosaggio adatto, età della persona, possibili interferenze farmacologiche, controindicazioni ed eventi avversi.

Pertanto sono indispensabili alcune precisazioni sull'uso delle sostanze vegetali bioattive :

- Evitare la consuetudine dell'autoprescrizione in quanto non solo c'è il rischio di utilizzare prodotti inefficaci ma addirittura dannosi e con interazioni negative con altri farmaci.(26)
- Utilizzare sempre prodotti confezionati nel rispetto delle norme regolatorie approvate dalla EMA (Agenzia Europea dei Medicinali ) e dall'AIFA (Agenzia italiana del farmaco).
- Assumere i prodotti sempre sotto controllo medico
- Tener sempre presente che tutto ciò che è “ naturale” non sempre è sicuro!

A questo riguardo occorre ricordare che il possibile effetto nocivo delle sostanze di origine vegetale è noto da tempo e risultano sempre attuali le parole di un medico, umanista , botanico del Rinascimento italiano, Pietro Andrea Mattioli attivo presso lo Xenodochium San Giacomo per gli Incurabili di Roma durante il sacco dei Lanzichenecchi del 1527 ed autore di un opera fondamentale sulle piante medicinali :

Qualunque adunque vuole d'ogni luogo  
 avere copia di remedij, bisogna che  
 sia lungamente sperimentato nella  
 materia di tutte le piante,de gli animali  
 de metalli, ed ogni altra cosa minerale,  
 e terrena, che s'appartenga all'uso  
 della medicina, acciocché ben sappi  
 conoscere quali di tutti i medicamenti  
 siano i legittimi , e quali i bastardi.

(Da Commentarii in sex libros Pedacii Dioscorides Anarzabei  
 de materia medica )

Pietro Andrea Mattioli ( Siena,1501 – Trento,1578)

## **BIBLIOGRAFIA**

### **OPERE GENERALI CONSULTATE**

- Z. Frias, ENEA, Rel. Giornata di studio Gruppo Scientifico Italiano, Milano, 12 maggio 2004
- Goodman & Gilman, Le Basi farmacologiche della terapia, Zanichelli ,Bologna, 2004
- Benigni R. Capra C., Cattorini PE., Piante Medicinali, Inverni della Beffa, Milano, 1962
- Tutin TG. Et al., Flora Europaea, Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1976, 3, 129-135
- Katzung BG.,Farmacologia generale e clinica, PICCIN ed. SpA, Padova,2003
- Bruni A.,Farmacologia generale e applicata, Ed. PICCIN, Padova, 1999
- Gensini GF, Conti AA., Le terapie alternative, Salute e territorio, 2002, 245-9
- Firenzuoli F., Gori L., Fitoterapia basata sull'evidenza,Recen Progr Med, 1999, 90
- Firenzuoli F., Rischi delle erbe medicinali, In Proceedings International Conference Safety Evaluation of Complementary and Alternative Medicine, Empoli, 2003
- Firenzuoli F., Fitoterapia, 3 ed., Masson, Milano, 2002
- AIFA, Schede tecniche dei farmaci antitumorali

### **RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

- 1) Halt WN:, et al., Cancer Res, 2009, (69) 4: 1263-1266
- 2)Carratù B., Sanzini E., Sostanze biologicamente attive presenti negli alimenti di origine vegetale, Ann. Ist. Super. Sanità, 2005 ; 41 (1): 7-16
- 3)Woerdenbarg HJ, Merfort. I Pianta med.1994, 60 (5) 434-37
- 4) Bellavite P.,La complessità in medicina, Milano, Tecniche nuove,2009.
- 5) Formenti A., Fitoterapia ,in Bellavite P., Le medicine Complementari, Milano ,UTET, 2000.
- 6)Nobili S.,Lippi D., Pharmacol Res , 2009, 59 (65)
- 7)Tang FY., et al.,Nutr Bioch. 2009, 20 (6):426-435
- 8) Giovannucci E., Exp Biol Med, 2002 ;227; 852-857)
- 9)Lanzotti V., J Chromatogr. A 2006,1112; 3-22
- 10) Pelucchi C. et al., Nutr Cancer, 2009 61 (6); 756-766

- 11) Jang M. et al., Science, 1997; 275; 218-220
- 12) Thangasamy T., BMC Cancer, 2010; 10-282
- 13) Tikalov SV, Nutr Cancer, 2010; 62 (6):795-801
- 14) Gupta SC., Ann N Y Acad Sci 2011 ;1215 (1):150-160
- 15) Sharma H, Cancer Biol Ther, 2005; 4 (9)
- 16) Yu XN J Physiol 2008; 51 (6):348-356
- 17) Ebert B, Toxicol Sci, 2007 96 (2);227-236
- 18) Johns J J ,Phytomedicine 2010; 17 (1): 3-13
- 19) Trichopoulou A., et al., Cancer and Mediterranean dietary traditions, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2000, 9 (9),:869-73
- 20) Fabiani R., et al, Oxidative DNA Damage Is prevented By extracts of olive oil , The J. Of Nutrition Biochemical , Molecular, Genetic mechanism, 2008, 138: 1411-16
- 21) Menendez J.A., et al., Anti – HER2 (erbB-2) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial EVOO, 2008, BMC Cancer 8:377-399
- 22) Menendez J.A. et al., Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin) in Her2-overexpressing breast cancer cells, 2007 , BMC Cancer
- 23) Fabiani R., Morozzi G., Anticarcinogenic properties of olive oil phenols: effects on proliferation , apoptosis and differentiation (2010) edito da Victor R. Preedy and Ronald Ross Watson-Elsevier
- 24) Chen H et al., Enhancement of Cisplatin-Mediated apoptosis in Ovarian Cancer Cell through potentiating G2/M Arrest and p21 Upregulation by Combinatorial Epigallocatechin Gallate and Sulforaphane, 2013 J Oncol.
- 25) Grandi M., Martinengo G., Cancro: alleanza terapeutica, tecniche nuove, Milano, 2015
- 26) Baccetti S. et al., Le medicine complementari per il paziente oncologico, Felici Ed. ,2015
- 27) Ajai Kumar B. et al., Cancer Letters , 2008
- 28) Cabrespine-Faugeras A. et al., Possible benefit of curcumin regimen in combination with taxane chemotherapy for hormone –refractory prostate cancer treatment, Nutr Cancer.2010; vol 62 (2); 148-53
- 29) Ryan et al., Ginger Helps Relieve Chemotherapy-Associated Nausea, ASCO, 2009
- 30) Yang YI et al., Brown algae phlorotannins enhance the tumoricidal effect of cisplatin and ameliorate cisplatin nephrotoxicity, Gynecol Oncol., 2015 feb; 136 (2):355-64

- 31) Pichichero E. et al., Composti bioattivi presenti nel miele: azione e confronto con farmaci nella chemioprevenzione Centro Ric. Miele Dip. Biologia, Univ Tor Vergata, Roma, 2010
- 32) Shao H. et al., Apigenin sensitizes colon cancer cells to anti-tumor activity of ABT-263, *Mol Cancer Ther*, 2013
- 33) Arslan D. et al., Herbal administration and interaction of cancer treatment. *J Palliat Med*, 2013, 16 (11): 1466-76
- 34) Corazzelli G., La politerapia nel p.oncoematologico anziano tra rischio clinico e "malpractice", *Ematologi e dintorni*, 2014

## INDICE

Prefazione	pag. 3
Introduzione: Tutelare le piante e salvaguardare l'ambiente	pag. 5
Uso delle sostanze di origine vegetale in oncologia	pag. 7
Le sostanze bioattive nella prevenzione oncologica	pag. 10
Le vie della trasformazione neoplastica	pag. 12
Farmaci antiblastici di origine vegetale	pag. 13
Una pianta...un fiore...un farmaco	pag. 14
Sostanze vegetali bioattive: indicazioni e possibile interazione con gli antiblastici	pag. 21
Conclusioni	pag. 29
Bibliografia	pag. 34
Indice	pag. 37



