



PharmExtracta®

Newsletter ONCOLOGIA & SENOLOGIA n. 6 - Luglio 2020

Gent.ma Dottoressa, Egr. Dottore,

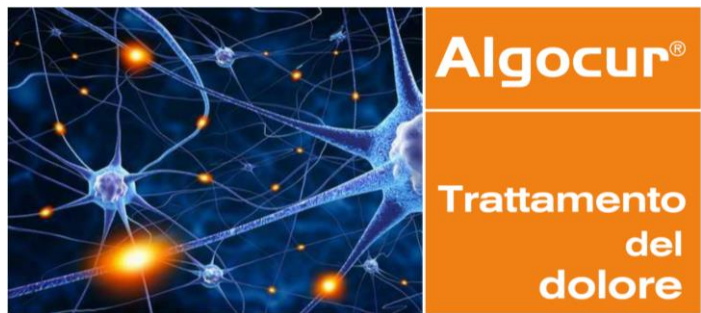
siamo a richiamare la sua attenzione sull'efficacia clinica della **curcumina** nel ridurre il dolore articolare causato dalla progressiva deprivazione estrogenica che caratterizza le pazienti in trattamento con terapie adiuvanti per tumore al seno.

L'efficacia e l'assenza di effetti collaterali significativi fanno della curcumina un composto ottimale per migliorare la qualità di vita diminuendo così l'eventuale irregolarità o sospensione del trattamento oncologico a causa di dolori articolari invalidanti.

ALGOCUR, speciale estratto secco standardizzato di Curcuma longa (Meriva) complessato con fosfolipidi della soia al fine di migliorarne l'assorbimento e la biodisponibilità orale altrimenti molto scarsi, associato a piperina per aumentarne ancora di più la biodisponibilità e quindi l'efficacia, è il trattamento ideale per il dolore articolare di tipo acuto e cronico derivante dalla carenza estrogenica tipica della menopausa, sia in monoterapia che come terapia additiva.

Fiduciosi del suo continuo sostegno, le auguriamo cordiali saluti.

La **curcumina** nella gestione dei dolori articolari da inibitori dell'aromatasi



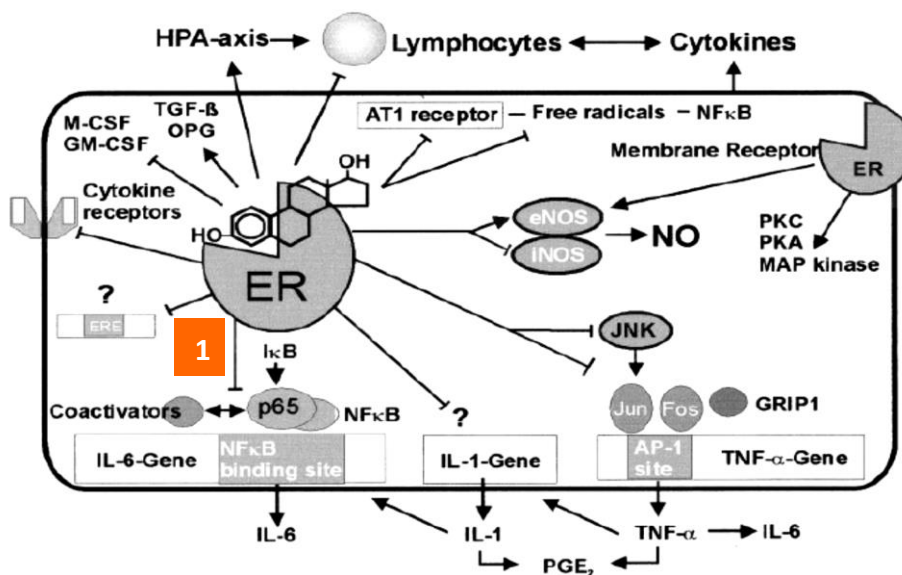
Il 70-75 % dei tumori mammari è di tipo ormono-sensibile e quindi trattabile con farmaci anti-ormonali [1]. Fra i vari tipi di terapia endocrina adiuvante la maggior parte è rappresentata dall'utilizzo dagli inibitori dell'aromatasi (Als), sia non steroidei (Anastrozolo e Letrozolo) che steroidei (Exemestane).

I risultati dei numerosi ed importantissimi studi clinici effettuati negli ultimi decenni hanno evidenziato la superiorità, in termini di riduzione di mortalità e recidive, degli Als verso ogni altra forma di trattamento sia in post-menopausa che in premenopausa in associazione ad un trattamento di castrazione ovarica come quello con gli LH-RH analoghi [2]. Parallelamente però alla loro crescita in termini di utilizzo è aumentata anche la necessità di gestire i vari effetti collaterali correlati che possono intaccare la qualità della vita delle pazienti ma anche minare la regolare assunzione della terapia diminuendo di fatto la loro efficacia ed aumentando il rischio di mortalità.

I dolori articolari sembrano il sintomo più frequente ed invalidante di questo tipo di trattamento [3] ed i dati di accettabilità delle pazienti rendono la gestione di questo problema non più rimandabile.

DOLORI ARTICOLARI DA AI, MECCANISMO DI INSORGENZA

Per poter essere in grado di utilizzare farmaci e composti volti alla gestione di un sintomo è necessario comprendere i meccanismi biologici che lo creano: conoscere le modalità di insorgenza e le molecole coinvolte è indispensabile per poterle modulare e quindi per scegliere composti e/o sostanze in grado di interferire con i vari pathways coinvolti. Nei dolori articolari da inibitori dell'aromatasi il meccanismo è complesso e multiplo perchè coinvolge numerosi pathways ma, in linea generale, tutto ruota intorno alla carenza ormonale indotta dalla terapia endocrino adiuvante ed il conseguente instaurarsi di uno stato infiammatorio articolare [4]. Per comprendere aiuta osservare lo schema in figura 1 con tutti i meccanismi coinvolti che sono solitamente, in presenza di estrogeno, bloccati.



Il legame estrogeno-recettore infatti ha la capacità di bloccare tutti i pathways coinvolti che invece si accendono e diventano attivi in caso di assenza dell'estrogeno come in menopausa e nella terapia con Als.

Nel dettaglio **il meccanismo principale sembra essere quello che coinvolge il rapporto fra estrogeno e il gene dell'IL-6, via NF-kB** e contrassegnato con il numero 1.

Nel caso specifico del coinvolgimento della citochina IL-6, che ricordo essere il precursore della proteina C reattiva (PCR) cioè del parametro infiammatorio maggiormente presente e valutato nei normali esami ematochimici, il processo è interamente dominato dall'azione del NF-kB. Esso è un fattore di trascrizione inattivo fisiologicamente ma che si accende ed inizia a lavorare in condizioni di stress cellulare, infezioni o infiammazioni. Esso è molto importante anche da un punto di vista oncologico in quanto attiva il pathway infiammatorio e tutta una serie di meccanismi oncologicamente determinanti.

Nel caso che stiamo valutando però **l'NF-kB è fondamentale per la sua azione di promozione infiammatoria attraverso la produzione di citochine**. Normalmente l'NF-kB è spento in quanto legato ad una proteina (IκB) che lo tiene fermo nel citoplasma delle cellule.

Nel momento in cui viene a mancare l'estrogeno l'IκB viene fosforilato e degradato finendo per liberare NF-kB che passa nel nucleo dove prende contatto con il DNA e "trascrive" (attiva) alcuni di essi, in particolare quello che determina la formazione di alcune citochine infiammatorie (IL-6 ma anche IL-1 e TNF-α).

Così attivato esso interagisce con alcuni geni pro-apoptotici sui condrociti finendo per favorire la progressione del danno articolare.

Risulta quindi intuitivo come i composti in grado di bloccare o inibire l'attività dell'NF-kB finiscano per avere un importante effetto anti-infiammatorio.

La curcumina è un potente inibitore dell'NF-kB.

Anche gli altri pathways coinvolti sono tutti determinati dalla mancata relazione fra estrogeno e recettore e la conseguente "accensione" di vie infiammatorie scatenanti dolore e nei casi più gravi deformità articolare alla paziente.

La conferma che i meccanismi molecolari scatenati dalla carenza estrogenica esitano poi in uno stato infiammatorio responsabile dello stato clinico delle pazienti è dimostrata in numerosi studi clinici in letteratura.

Uno dei più recenti e più completi è senza dubbio uno studio pubblicato nel 2018 e che ha evidenziato la relazione esistente fra i fattori infiammatori (citochine IL-1, IL-6 e TNF-α) e la presenza di estradiolo (E2) oltre a valutare la loro associazione con stati di osteoartrite (OA) nelle donne in post-menopausa [5]. Nello studio viene confermata l'alta presenza di citochine infiammatorie di PCR e VES (velocità di eritrosedimentazione) che risultano maggiormente presenti nelle donne con OA e in rapporto direttamente proporzionale con la gravità della stessa mentre esiste una relazione opposta con gli estrogeni che risultano inversamente proporzionali sia alla presenza che alla severità dell'OA.

[LINK ALLO STUDIO](#)

AZIONE ANTI-INFIAMMATORIA DELLA CURCUMINA

Essendo tutto strettamente dipendente dalla carenza estrogenica il trattamento ideale sarebbe ripristinare una quota ormonale accettabile in modo da bloccare sul nascere la serie di eventi che porta all'insorgenza della sintomatologia. Ma ciò comporta inevitabilmente una serie di problemi: gli studi sembrano mostrare che anche con una TOS

il problema si attenua ma non scompare e comunque non risulta fattibile nelle pazienti con K mammario ormono-dipendente, oltretutto in trattamento con AI che ha come finalità quella di annullare completamente la quota estrogenica circolante.

La soluzione del problema, o comunque una alternativa valida ed efficace ai trattamenti convenzionali, è certamente l'azione anti-infiammatoria della Curcumina, attività che si esplica attraverso l'interazione del composto con numerosi pathways coinvolti nel processo infiammatorio:

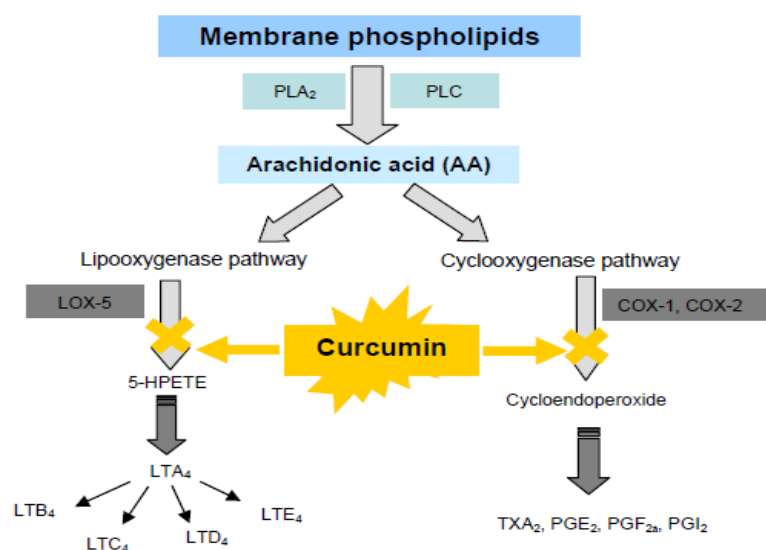
- inibizione / soppressione dell'attività del NF-κB
- inibizione della ciclo-ossigenasi (COX) e lipo-ossigenasi (LOX)
- diminuzione delle citochine (IL-6, IL-1, TNF-α ecc) e delle chemochine
- azione anti-ossidante

Relativamente ai pathways coinvolti nella genesi e nella progressione della malattia infiammatoria articolare da deprivazione estrogenica, una parte fondamentale e determinante è svolta dall'attivazione dell'NF-κB e degli enzimi pro-infiammatori (COX e LOX) responsabili della formazione di citochine e molecole quali prostaglandine, leucotrieni e tromboxani. [6].

Ecco quindi che **la Curcumina potrebbe davvero risultare vincente in ottica clinica in quanto è un inibitore naturale dell'NF-κB** in quanto è capace di bloccare il processo di degradazione dell'IκB che quindi terrà legato il fattore di trascrizione, di fatto inattivandolo. In pratica la Curcumina simula l'azione degli estrogeni.

Esiste già una evidenza clinica di questa attività tanto che in letteratura si riporta anche una meta-analisi di studi randomizzati pubblicata nel 2016 sulla valutazione degli effetti dell'assunzione di curcuminoidi sulla concentrazione ematica di IL-6, che ricordiamo essere la citochina direttamente correlata alla funzione del NF-κB e precursore della proteina C reattiva. Ebbene la meta-analisi riporta un effetto significativo fra l'assunzione di curcuminoidi e l'abbassamento della IL-6.

La Curcumina ha anche una azione importante sul meccanismo infiammatorio dipendente dall'acido arachidonico cioè sull'azione della COX e della LOX.



COX: Cyclooxygenase; HPETE: Hydroperoxyeicosatetraenoate; LOX: Lipoxygenase; LT: Leukotriene; PL: Phospholipase; PG: Prostaglandin; TX: thromboxane.

Da un punto di vista clinico ci sono ormai numerosissimi dati che confortano questa ipotesi. Per meglio comprendere questi dati e le meta-analisi che ormai confermano l'efficacia di questo trattamento sulle pazienti con osteoartrosi.

Una delle prime autorevoli meta-analisi sull'argomento è certamente quella pubblicata da Daily nel 2016 [7] dove sono stati analizzati 8 RCTs che valutavano l'efficacia della curcumina nel modulare la sintomatologia articolare.

Le scale utilizzate sono state la VAS e la WOMAC e nella meta-analisi sono stati inseriti sia gli studi che confrontavano CUR e placebo, sia quelli che mettevano a confronto la Curcumina con farmaci analgesici.

In entrambe le valutazioni i risultati sono estremamente positivi e promettenti anche se alcuni bias e un numero non enorme di pazienti raccomandavano prudenza nella loro valutazione. Dati però confermati da altre pubblicazioni simili ed in particolare da quella apparsa sull'*International Journal of Rheumatic Disease* comprendente 7 studi e circa 800 partecipanti dove oltre alla conferma del vantaggio rispetto al placebo i curcuminoidi sembravano ugualmente efficaci, ma più sicuri e meno tossici, di un farmaco importante come l'ibuprofene [8].

Il Dott Di Pierro ha pubblicato nel 2013 uno studio, *Comparative evaluation of the pain-relieving properties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva), nimesulide, and acetaminophen*, che confronta la formulazione di **ALGOCUR** (curcumina in forma fitosomiale con Piperina) con paracetamolo e nimesulide con endpoint principale l'attività analgesica.

[LINK ALLO STUDIO](#)

Si evidenzia la medesima efficacia del paracetamolo e lievemente inferiore rispetto alla nimesulide ma con un profilo di sicurezza (effetti collaterali) ovviamente molto vantaggioso, in particolare per ciò che riguardava la tollerabilità gastrica [9].

Quindi in conclusione sembra che la Curcumina nelle sue varie formulazioni e dosaggi abbia una evidente efficacia clinica nel ridurre / modulare / inibire il **dolore articolare compreso quello scatenato dai trattamenti endocrini previsti in patologie oncologiche derivanti dalla deprivazione estrogenica conseguente**.

La sua efficacia e la sua assenza di effetti collaterali significativi nel fanno un composto ottimale e a tutti gli effetti clinicamente pronto per rappresentare una ulteriore arma a disposizione dei professionisti sanitari che si occupano di questo.

Ciò migliora la qualità di vita delle pazienti e diminuisce la possibilità di irregolarità o sospensione del trattamento oncologico.



Bibliografia

1. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015 Nov;24 Suppl 2:S26-35
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015 Oct 3;386(10001):1341-1352
3. P. Niravath. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Annals of Oncology* 24: 1443-1449, 2013
4. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002 Feb;23(1):90-119.
5. Y-P Liu, J Li, S-B Xin, J X. Study the relevance between inflammatory factors and estradiol and their association with knee osteoarthritis in postmenopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Jan;22:472-478
6. Kok-Yong Chin. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Design, Development and Therapy* 2016;10 3029-3042
7. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food*. 2016 Aug;19(8):717-29
8. Onakpoya IJ, Spencer EA, Perera R, Heneghan CJ. Effectiveness of curcuminoids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials *Int J Rheum Dis*. 2017 Apr;20(4):420-433.
9. Di Pierro F, Rapacioli G, Di Maio EA, Appendino G, Franceschi F, Togni S. Comparative evaluation of the pain-relieving properties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva®), nimesulide, and acetaminophen. *J Pain Res*. 2013;6:201-5