



ABSTRACT

6/5/2021

## **Il ruolo delle Brassicaceae nei tumori femminili. Perchè oncologi e ginecologi dovrebbero inserirle nella loro pratica clinica**

Dott. M. Cazzaniga

Torniamo a parlare di onconutraceutica e fitoprevenzione, ovvero la prevenzione dell'insorgenza, della progressione o della recidiva dei tumori mediante l'utilizzo di sostanze di derivazione vegetale. Le Brassicaceae o Crucifere sono vegetali che corrispondono alla famiglia dei cavoli (tutte varietà della *Brassica oleracea*) e anche la senape, la rapa, il ravanello, la rucola e il rafano. I composti di interesse terapeutico contenuti in questi vegetali sono i glucosinolati e i loro derivati isotiocianati e indolici (tramite l'enzima mirosinasi, attivata dalla masticazione e disattivata dal calore eccessivo), composti ricchi di zolfo e azoto responsabili del tipico odore che tali piante sviluppano in cottura. Il più noto tra gli isotiocianati (ITC) è il sulforafano, mentre tra gli indoli è l'indolo-3-carbinolo (I3C). La mirosinasi è presente nella pianta ma è prodotta anche da alcuni batteri del nostro microbiota intestinale. Tali composti, assumibili tramite gli alimenti o attraverso integratori come **BRASSIPLEX cpr** (estratto multifrazionato e ricostituito di *Brassica oleracea*, ad alto contenuto in glucosinolati di varia polarità) trovano applicazione in campo oncologico in senso sia preventivo della cancerogenesi (per l'azione antiossidante) che in *add-on therapy* come sensibilizzatori all'azione dei chemioterapici e per ridurre gli effetti collaterali degli stessi.

Il cancro consiste in un anomalo sviluppo di una o più masse di cellule che si accrescono in modo incontrollato a causa di mutazioni che agiscono sovvertendo i processi di equilibrio cellulare: tale processo è definito "multi-year, multi-step, multi-path". Il *primum movens* del processo carcinogenico è di certo lo stress ossidativo cellulare, definito come l'eccesso di sostanze ossidanti sia esogene che endogene non sufficientemente ridotte dai sistemi fisiologici preposti alla loro disattivazione. Tali agenti pro-ossidanti vengono definiti genericamente "radicali liberi" o ROS, cioè specie reattive dell'ossigeno. Questi si generano fisiologicamente dai processi metabolici dell'organismo e fino ad un certo punto sono sostanze che rivestono un ruolo fisiologico, perché stimolano la produzione dei sistemi biologici preposti alla loro disattivazione. È il loro eccesso ad essere deleterio, essendo sostanze fortemente reattive in grado di modificare irreversibilmente le strutture cellulari con cui vengono in contatto. Le modifiche più severe che inducono i ROS sono quelle a carico del materiale genetico e dell'espressione genica, soprattutto a seguito dell'attivazione di NFκ-B e di AP-1, che regolano la trascrizione di geni coinvolti nella proliferazione cellulare e nell'attività anti-apoptotica, e la disattivazione dell'Nrf2 che opera, al contrario, attivando enzimi antiossidanti citoprotettivi di Fase 2. Il ruolo dell'NFκ-B è centrale nel processo oncogenico, perché la sua attivazione dà origine a molte citochine e chemochine pro-infiammatorie e ha un ruolo fondamentale nella proliferazione delle cellule tumorali, nella loro metastatizzazione, nella resistenza alle terapie antitumorali e non solo.

L'NFκ-B ha come contraltare l'Nrf2, che prende contatto con una serie di geni detti ARE (Antioxidant Response Element) esprimenti proteine ad azione antiossidante, detossificante di Fase 1 e 2 e riparatrice del DNA.

Questo sistema è attivato dai glucosinolati ma anche da altri agenti **antiossidanti** come curcumina, epigallocatechina, flavonoidi, già analizzati in precedenza. Paradossalmente però il meccanismo con cui i glucosinolati, specie gli ITC, stimolano il sistema dell'Nrf-2 è legato alla loro debole capacità pro-ossidante, mediata principalmente dal consumo di GSH intracellulare. Ciò è spiegabile col fatto che l'attivazione e il trasporto nel nucleo cellulare di Nrf2 è legata al suo distacco dalla proteina Keap1, realizzabile attraverso una debole ossidazione, operata proprio dai glucosinolati. Chiaramente se fossero dotati di attività fortemente pro-ossidante non si avrebbe questo effetto (processo ormetico, cioè piccole dosi di una sostanza sviluppano un effetto che cambia di polarità all'aumentare della dose e viceversa).

L'altro processo importante su cui intervengono i glucosinolati è quello **epigenetico**, cioè le modifiche post-trascrizionali a carico degli istoni, che non modificano la sequenza del DNA ma la sua struttura terziaria, realizzate attraverso un processo di acetilazione (che aumenta l'apoptosi e diminuisce la proliferazione) e di metilazione che, come la de-acetilazione, diminuisce l'apoptosi e aumenta la proliferazione. I glucosinolati (ma anche la curcumina, la quercetina, l'EGCG, la vitamina D e il butirrato) sono in grado di inibire la de-acetilazione e la metilazione riducendo così l'attivazione dei proto-oncogeni tumorali, favorendo l'apoptosi e riducendo la proliferazione tumorale.

I glucosinolati delle Brassicaceae intervengono anche sui meccanismi **ormonali** che regolano l'espressione tumorale, specie nei tumori femminili. L'estrone dà origine a vari metaboliti: il 2-OH-estrone (nell'epatocita) inibisce il recettore estrogenico alfa e diminuisce la proliferazione mentre il 4-OH-estrone, l'estradiolo e il 16-alfa-OH-estrone (nell'adipocita) attivano il recettore estrogenico alfa e aumentano la proliferazione tumorale. Il rapporto tra le quantità di 2-OH e 16-alfa-OH-estrone dà una misura del possibile rischio oncologico connesso agli ormoni. I glucosinolati, specie l'I3C, favoriscono il 2-OH-estrone.

Ricapitolando, le attività antiossidanti, epigenetiche e ormonali dei composti delle Brassicaceae esprimono il loro potenziale preventivo/terapeutico sui tumori. Tali potenzialità hanno poi trovato conferma in clinica, con risultati ampiamente illustrati da innumerevoli studi clinici pubblicati. Sono stati trattati con i glucosinolati (sia sulforafano che I3C), molti tipi di tumore a carico praticamente di tutti gli organi. Alcune metanalisi hanno messo relazione il consumo alimentare di Brassicaceae con la riduzione del rischio di sviluppare un tumore, a carico del colon, del polmone, del cancro ovarico, della cervice uterina (HPV-indotto) e del seno. Oltre ai dati in prevenzione, ne sono stati raccolti molti, nell'uomo e nell'animale, anche nell'associazione dei glucosinolati alle terapie, relativamente all'aumento di sensibilizzazione ai farmaci, al potenziamento dell'efficacia terapeutica e alla riduzione degli effetti collaterali dei chemioterapici.