

Roberto Benelli & Marco Gavazzi



Curcuma e Curcuminoidi
Il controllo dell'infiammazione nella patologia
osteoarticolare, metabolica e nel carcinoma
della prostata.

Prefazione: Bharat B. Aggarwal

Edizioni



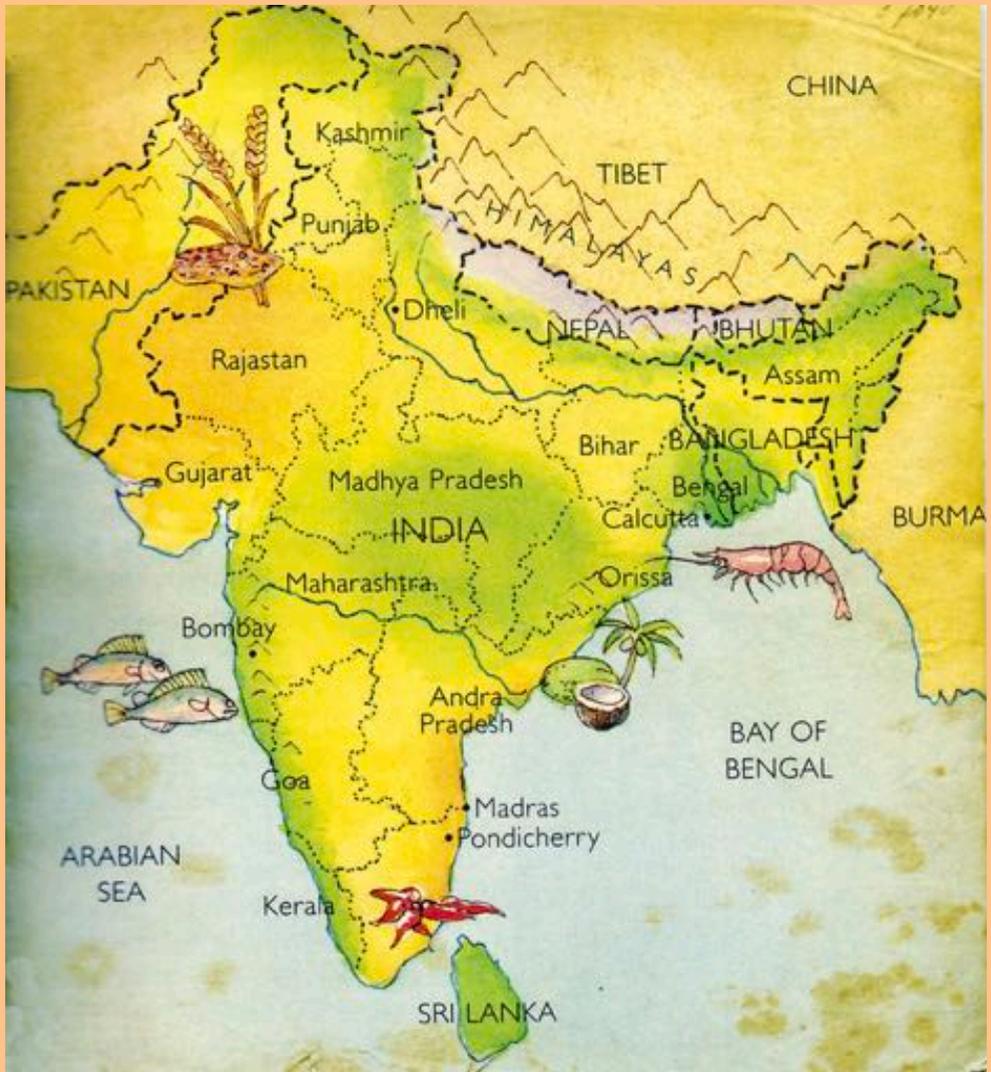
Via Francesco Ferrucci, 73
59100 PRATO PO
www.partnergraf.it

ISBN XXXXXXXXXXXXXXXX

CURCUMA E CURCUMINOIDI
**Il controllo dell'infiammazione nella patologia osteoarticolare,
metabolica e nel carcinoma della prostata.**

INDICE

Prefazione di Bharat B. Aggarwal	5
Prefazione di Roberto Benelli	7
Introduzione	8
Il genere Curcuma	10
L'infiammazione ed i suoi meccanismi	15
Curcuma e curcuminoidi per il controllo dell'infiammazione	21
Curcuma e curcuminoidi nella patologia osteoarticolare	22
Curcuma e curcuminoidi nella patologia metabolica	26
Curcuma e curcuminoidi nel carcinoma della prostata	30
Curcuma e curcuminoidi nelle IVU, nelle prostatiti e nella IPB...	41
La Curcuma longa: “una spezia per il futuro” ?	42
Approfondimenti.....	46
Abbreviazioni.....	56
Bibliografia	58





PREFAZIONE

a cura di **Bharat B. Aggarwal**

Once upon a time, it was commonly understood that while a “Mother” brings us in this world, “Mother Nature” is there to take care of us. There was time when as much as 80 % of all drugs had their origin from natural compounds provided by “Mother Nature”.

Whether we talk about penicillin, aspirin, statins, steroids, analgesics, metformin or most chemotherapeutic agents, they all have their origin from mother nature.

Curcumin is one such agent that is derived from Curcumin longa, commonly called turmeric (or curcuma), which has been used for thousand years as a spice and is responsible for its yellow color. Whether it is Journey of Marco Polo in 1280 or Christopher Columbus or Vasco de Gama in 1498, it is all connected with spices with turmeric/curry powder in particular.

Turmeric has been used as a spice for centuries in India and the surrounding countries. The book on Curcuma by Drs. Roberto Benelli and Marco Gavazzi describes beautifully the history and discovery of curcumin from turmeric. A recent article indicated that there have been now 1186 curcumin analogs, 195 molecular targets, 9075 peer reviewed publications, 489 patents and 176 varieties of Curcuma longa. This indicates the amount information available.

Although turmeric by itself does not have much taste, it has been linked with preservation of cooked food, as anti-oxidant, antibacterial, anti-viral, anti-fungal, and anti-inflammatory activities.

In Indian language, turmeric is referred to as Haldi, and thus considered as “Haldi is Healthy”. This name has become so popular that a new restaurant has come up in the heart of New York City called Haldi located on Curry Hill Strip of Lexington Avenue. Similarly, another restaurant is born in Palo Alto, the Silicon Valley of California, called “Turmeric”. The recognition of the potent activity of turmeric is further indicated by the availability of Turmeric Latte by Starbucks and turmeric cookies. Curcuma is multi-targeted agent designed by mother nature and thus has a potential to treat and prevent wide variety of chronic diseases including cancer, diabetes, obesity, cardiovascular, pulmonary, psychological and neurological ailments.

Again the current book provides an excellent glimpse about the potential of curcumin. Because inflammation is a common denominator for all these diseases, curcumin is the best known anti-inflammatory agent. Unlike most man-made drugs, curcumin has been shown to very little or no side effect even when over-dosed.

Food and Drug Administration in the United States has declared curcumin as “GRAS” which means generally regarded as safe.

There have been over hundred clinical trials have been done with curcumin to demonstrate its safety and efficacy. Several of these attributes are very well described in this book.

In the United States, curcumin is used as a yellow coloring agent for “Mustard”, “Butter” and as a food color. Turmeric paper has been used for centuries to indicate the acidity/alkalinity or pH of the solution.

Overall, this book by Roberto Benelli and Marco Gavazzi does an excellent job in describing various attributes of Curcuma and everybody should make use of this.

*Thus “**Add Spice to your Life**” as “**Haldi (curcuma) is Healthy**”.*



Foto Gennaro Berardono

Chocin (Kerala) *“Curcuma longa e Piper Nigrum in un perfetto connubio naturale.”*



PREFAZIONE

a cura di **Roberto Benelli**

*Perchè una pubblicazione sulla **Curcuma longa** (Turmeric) e sui **Curcuminoidi**?*

Essa nasce per un approfondimento delle conoscenze su una pianta ed i suoi composti attivi, i curcuminoidi, che sono divenuti di estrema attualità nel tempo presente da quando si è compreso che gran parte delle patologie croniche del nostro secolo sono imputabili allo stato infiammatorio cronico causato da numerose noxe patogene. Recentemente esiste anche un crescente interesse sul ruolo dell'infiammazione e dei processi ad essa collegati nell'insorgenza dei tumori maligni.

Oggi sappiamo infatti che l'infiammazione cronica di basso grado «low grade inflammation», o silente, a carattere persistente dopo molti anni può portare ad affezioni croniche degenerative ed al cancro e favorirne l'evoluzione.

Secondo Oshima et al. (2014) il 25% di tutti i tumori maligni sono la conseguenza di infiammazione cronica e stress ossidativo. Agli inizi del nostro secolo un particolare interesse è stato rivolto agli enzimi infiammatori ciclossigenasi COX-2 che sono iperespresse in numerosi tumori maligni. L'inibizione farmacologica di questi enzimi con i FANS ha permesso di ottenere la riduzione di incidenza di neoplasie in animali da esperimento tanto da far sostenere il possibile utilizzo di questi farmaci nell'uomo per un'azione chemiopreventiva. L'inibizione COX-2 con questi farmaci è tuttavia caratterizzata da gastrolesività e cardiotoxicità tanto che sono state esplorate possibili alternative.

Fra queste l'inibizione dei recettori delle prostaglandine PGE2 che rappresentano il maggior prodotto COX-2 derivato dall'acido arachidonico con funzioni oncogene.

*In base alle stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) circa l'80% della popolazione fa ricorso a fitocomposti naturali per il trattamento dell'infiammazione cronica e per primarie necessità di salute. Fra i numerosi composti studiati i curcuminoidi rappresentano indubbiamente un punto di riferimento per il controllo dello stato infiammatorio e dello stress ossidativo in numerose condizioni. In determinati quadri patologici (ad esempio la patologia osteoarticolare) consentono di ridurre e migliorare la sintomatologia senza determinare importanti effetti collaterali. Inoltre Turmeric "The golden spice" è stato utilizzato in numerose affezioni incluse le malattie della pelle, infezioni batteriche, virali e fungine, nelle patologie metaboliche, cardiovascolari, neurodegenerative e tumorali. I curcuminoidi, infatti, agiscono attraverso complessi meccanismi antiossidanti, antinfiammatori e la regolazione di numerosi fattori di trascrizione, fattori di crescita, citochine infiammatorie, enzimi, etc., tanto che questa spezia può essere considerata, a ragione, l'ideale "**Spice for Life**". La curcumina o "curcumin" (Diferuloilmetano), il principio attivo da essa derivato, rappresenta un vero banco di lavoro per gli studiosi esercitando numerosissime azioni molecolari.*

Se questo composto possa rappresentare "il vero chemiopreventivo naturale" è troppo presto per poterlo affermare, anche se il Turmeric è consumato da oltre 4000 anni e fa parte della composizione del curry. Troppe volte composti considerati chemiopreventivi hanno in realtà dimostrato azioni opposte quando impiegati per lungo tempo.

Ringraziamo l'amico Prof. Bharat B. Aggarwal a cui si deve la prefazione di questa nostra breve monografia anche per la passata collaborazione in alcune iniziative editoriali, per l'entusiasmo profuso e per averci coinvolto nello studio del complesso ed affascinante mondo della biologia molecolare. Inoltre Bharat ha generosamente permesso di usufruire delle sue pubblicazioni e del suo materiale scientifico dimostrando ancora una volta l'importanza della diffusione del sapere e della conoscenza senza alcun fine se non quello del progresso scientifico.



INTRODUZIONE

La ricerca scientifica, dalla fine del 1900, ha dimostrato che molte affezioni sono causate da infiammazione cronica e stress ossidativo e da un'alterata regolazione di una molteplicità di geni tanto che la maggior parte dei più recenti farmaci a bersaglio molecolare, essendo altamente selettivi, possono non risultare sempre efficaci. Inoltre possono indurre effetti collaterali, talora di grado elevato, quando impiegati per lunghi periodi di tempo.

È per questo motivo che esiste un peculiare interesse degli studiosi per la ricerca di composti naturali e nutraceutici, la cui storia si perde nel tempo e riscopre le sue radici nell'Ayurveda (*scienza di lunga vita*), nella medicina tradizionale cinese (TCM) ed in altre antiche modalità di trattamento.

La biologia molecolare ha permesso di scoprire e studiare in modo approfondito composti naturali derivati dalle spezie, da fattori dietetici, da piante medicinali ed ha scoperto, per molti di questi, un'attività multitarget ed il possibile impiego in malattie croniche, per lunghi periodi di tempo e con modesti effetti collaterali. È stata studiata anche l'associazione di più composti naturali con attività sinergica e la possibile associazione con farmaci di sintesi per aumentarne l'efficacia, ridurre le dosi e la tossicità.

Fra le malattie croniche che possono trovare giovamento dall'utilizzo di fitocomposti naturali rientrano le malattie osteoarticolari, le malattie metaboliche (sindrome metabolica, diabete, obesità) e cardiovascolari, le malattie neurodegenerative, i tumori.

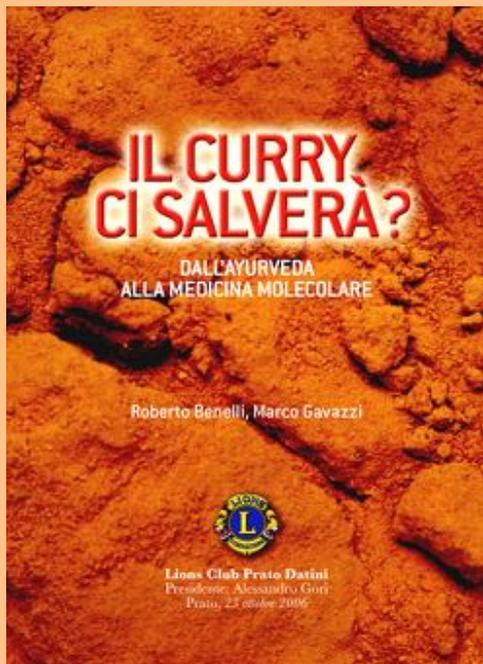
Queste patologie hanno un comune denominatore rappresentato dall'infiammazione cronica verso la quale è rivolto l'interesse della ricerca scientifica e medica. Fra i composti naturali che rivestono oggi un ruolo di primo piano troviamo la *Curcuma longa* (*Turmeric*) ed i suoi composti attivi rappresentati dai curcuminoidi ed in particolare dal curcumin (curcumina) oggetto di questa pubblicazione.

Il curcumin è un derivato esclusivamente botanico che si ottiene per estrazione con solvente dal rizoma essiccato e macinato della pianta *Curcuma longa* in cui è presente in una percentuale che oscilla dal 5 al 7% nel turmeric di migliore qualità.



Foto Gennaro Berardono

Curcuma longa: rizoma.



Publicazioni che hanno per oggetto l'importanza delle spezie nell'alimentazione.

Se operiamo una ricerca sul web, risulta che già migliaia di pubblicazioni scientifiche hanno per oggetto la Curcuma longa, il curcumin ed i curcuminoidi, gli analoghi del curcumin e studi farmacologici, sperimentali di laboratorio su animali e più recentemente anche studi clinici su malattie degenerative, metaboliche, tumorali.

La scienza ha tuttavia bisogno di tempo e la ricerca clinica risulta complessa soprattutto quando si intendano valutare le proprietà e le azioni di fitocomposti estrapolandoli dalla pianta nativa.

I curcuminoidi, e fra questi il curcumin, appartengono al gruppo dei polifenoli che rappresentano la primaria sorgente di antiossidanti dell'alimentazione umana.

Più di 8000 polifenoli sono contenuti nella frutta, verdura, cereali, legumi, olio extravergine di oliva, cioccolato fondente ed in alcune bevande (vino rosso, tè, caffè).

Essi rappresentano i composti di primo piano della dieta mediterranea che è caratterizzata da un'attività antinfiammatoria e preventiva in numerose patologie tanto da essere stata valorizzata dalle ricerche epidemiologiche e cliniche di questi ultimi anni (Benelli et al., 2015).

Quando l'alimentazione viene arricchita con le spezie dei Paesi asiatici, ed in modo particolare con la curcuma, è possibile realizzare attività antinfiammatoria ed antiossidante ed un'azione preventiva nelle malattie cardiovascolari, neurodegenerative e tumorali.

In molte parti del mondo sono in corso studi approfonditi sulle possibilità terapeutiche offerte dal curcumin e dai suoi analoghi che dimostrano, almeno in laboratorio, azioni favorevoli nelle malattie degenerative e tumorali.

Lo scopo di questa pubblicazione è quello di esaminare le acquisizioni più recenti relative alle applicazioni del curcumin e dei suoi numerosi analoghi nelle patologie osteoarticolari, metaboliche e nel carcinoma della prostata di cui abbiamo acquisito una personale esperienza, guidati dagli studi di biologia molecolare del Prof. Bharat B. Aggarwal.



IL GENERE CURCUMA

Il **genere Curcuma** comprende piante provviste di rizoma che si caratterizzano per gli aspetti floreali, culinari, folcloristici, religiosi e sanitari. Il numero delle specie che vi fanno parte è molto elevato tanto che il nome delle piante botanicamente correlate o simili risulta spesso oggetto di confusione se si prendono in considerazione Paesi diversi fra cui l'India, il Giappone, la Cina. Dalle 70 alle 110 specie di curcuma sono native di aree geografiche con clima tropicale tanto che l'identificazione delle piante del genere curcuma rappresenta, nella materia medica cinese, un problema classificativo molto complesso (Bensky, 2004).

Fra le varie specie la *Curcuma longa* è la più conosciuta e la più studiata. Il nome "curcuma" deriva dalla parola araba "Kurkum" che significa "giallo". Probabilmente si riferisce al colore giallo intenso caratteristico del rizoma del vero Turmeric, parola questa che origina dal latino medievale "terra merita" o "ottima terra" riferita al colore del suolo ricco di metallo dove cresce la pianta. La Curcuma è nota anche come *Haldi* in India, *Jiang Huang* in Cina e come *Indian saffron* (zafferano delle Indie) in Europa (Aggarwal, 2007). Il nome "longa" deriva invece dalla forma allungata del rizoma. Il Turmeric appartiene alle tradizioni religiose e culinarie dell'India. È infatti un componente essenziale della medicina Ayurvedica da oltre 4000 anni e fa parte della composizione del curry. Questa spezia riveste, da non molti anni, un notevole interesse in ambito medico per il controllo dell'infiammazione e di conseguenza nelle patologie degenerative, metaboliche e nei tumori. Il Dr. David Frawley (*Vamadeva Shastri*) sostiene che "If I had a single herb to depend upon for all possible health and dietary needs, I would without hesitation choose the Indian spice Turmeric". (In: *Turmeric: the Ayurvedic spice of life- Prashanti de Jager, 2000*). Si deve al Prof. Bharat B. Aggarwal, noto studioso di biologia molecolare e delle attività antitumorali della spezia indiana, l'aver approfondito la conoscenza delle proprietà di questa spezia e dei suoi principi attivi "i curcuminoidi". Il curcumin è il principale costituente attivo del turmeric. È stato isolato dal rizoma della pianta nel 1842 dagli studiosi Vogel e Pelletier. Si deve



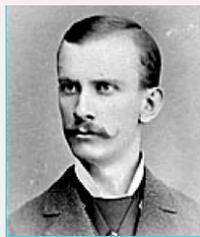
Il genere CURCUMA appartiene alla famiglia delle Zingiberaceae, come lo zenzero o ginger, che comprende piante provviste di rizoma che rappresenta la parte sotterranea del fusto della pianta.

Il numero delle specie che vi fanno parte è molto elevato tanto che il nome delle erbe botanicamente correlate o simili risulta spesso oggetto di confusione.

Secondo Subhuti Dharmananda, p. Direttore dell'Istituto di Medicina Tradizionale a Portland (USA), le sorgenti primarie di curcuma sono rappresentate da: *Curcuma longa* (Turmeric, *Curcuma domestica*), *Curcuma aromatica* e *Curcuma zedoaria*. Nelle foto sono riportati l'estrazione del rizoma di *Curcuma longa* a Chocin nel Kerala (India) e il Prof. Bharat B. Aggarwal.



Vogel (1842)



Milobedzka (1910)



Lampe (1918)



Srinivasan (1953)

Il **Curcumin** è stato isolato dal rizoma della *Curcuma longa* dagli studiosi Vogel e Pelletier nel 1842. Solo nel 1918 la molecola veniva sintetizzata da Lampe. Il composto attivo della *Curcuma longa* è diferuloilmetano, polifenolo caratterizzato da due anelli fenolici.

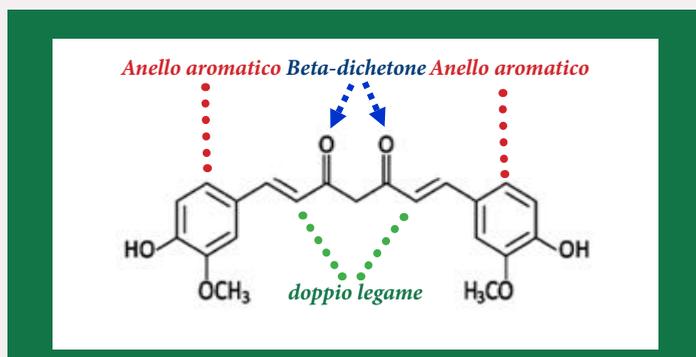
tuttavia a Milobedzka la determinazione della sua struttura nel 1910. La molecola è stata successivamente sintetizzata da Lampe nel 1918. Solo nel 1953 Srinivasan dimostrava che il curcumin naturale è, in realtà, una miscela di composti (B.B. Aggarwal). Altri composti con attività biologica degna di interesse sono rappresentati dai terpenoidi, alcuni dei quali hanno una struttura simile al taxol (paclitaxel) (Afzal, 2016).

Dalla curcuma ai curcuminoidi: la struttura chimica

Il curcumin è presente nel rizoma della *Curcuma longa* in una percentuale oscillante dal 2 al 5-7% a seconda della qualità del prodotto. La curcuma alimentare di migliore qualità proviene dall'India. In questo Paese la produzione di turmeric è concentrata nelle regioni del centro-sud (Stati di Andhra Pradesh e Tamil Nadu) (Madan, 2007). Secondo Aggarwal la curcuma di Alleppey è di qualità superiore e risulta che la popolazione indiana consuma mediamente 60-100 mg al giorno di curcumin proveniente dalla curcuma alimentare (Bar-Sela et al., 2010). Il curcumin strutturalmente è diferuloilmetano, caratterizzato da due anelli fenolici. Dalla curcuma sono stati estratti numerosi curcuminoidi (fenoli naturali che esistono in numerose forme tautomeriche inclusa una forma *chetonica* ed una forma *enolica* più stabile) e sesquiterpenoidi fra cui i turmeroni. Il curcumin una volta metabolizzato per coniugazione e riduzione, dà luogo alla formazione di metaboliti attivi (diidro-, demetossi-, bisdemetossi-, tetraidro-, esaidro-, octoidro-curcumin, acido ferulico) ed altri composti farmacologicamente inattivi che derivano dal curcumin-solfato e dal curcumin-glicuronide. Fra i composti più attivi oltre il curcumin risultano il demetossicurcumin, il bisdemetossicurcumin ed il tetraidrocurcumin che è generato dal curcumin per azione enzimatica (enzima CurA) a livello intestinale (Majeed e Majeed, 2015). Il curcumin è un composto idrofobico e quindi scarsamente assorbito dallo organismo tanto che le sue concentrazioni sieriche, dopo somministrazione orale, sono particolarmente basse. È invece lipofilo e facilmente associabile con i lipidi (ad es. con olio extravergine di oliva).

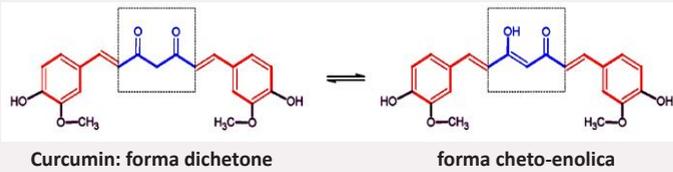
CURCUMIN: STRUTTURA

Il curcumin è un omodimero diferuloilmetano formato da un gruppo metossi ed un gruppo idrossilico, un eptadiene con due accettori Michael ed un alfa e beta dichetone. Omologhi strutturali determinanti modificazioni di tutti questi gruppi sono oggetto di studio allo scopo di incrementare la biodisponibilità del curcumin e la potenza di azione e generare un "Super Curcumin" (Majeed e Majeed, 2015).

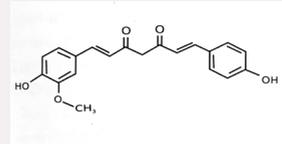


CURCUMIN = C₂₁-H₂₀-O₆

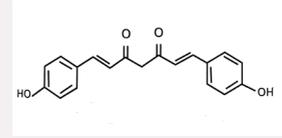
CURCUMIN



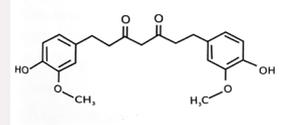
*I maggiori componenti del Turmeric sono rappresentati da: **Curcuminoidei** (curcumin, demetossicurcumin, bisdemetossicurcumin) e **Sesquiterpenoidei** (turmeroni ed altri). Il curcumin costituisce il 95-97% dei curcuminoidei. La molecola esiste nelle forme cheto-enolica.*



DEMETOSSICURCUMIN



BISDEMETOSSICURCUMIN



TETRAIDROCURCUMIN

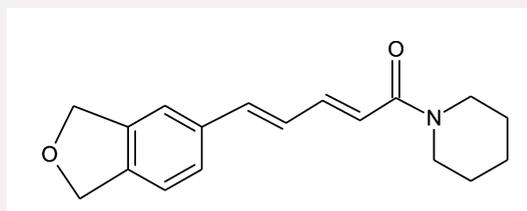
Una volta assunto per via orale è rapidamente eliminato con la bile, le feci, le urine. La modesta biodisponibilità del composto costituisce un problema per un possibile impiego clinico come chemiopreventivo o agente terapeutico.

La Curcuma: dal curry al laboratorio

Numerose sono le applicazioni della Curcuma longa e del curcumin. La spezia è nota nel mondo alimentare in quanto viene utilizzata per la conservazione degli alimenti; inoltre è parte del curry ma è anche un colorante vegetale utilizzato nell'industria tessile e chimico-farmaceutica, un composto antiossidante, antinfiammatorio e analgesico. Il curcumin può essere un utile presidio per la prevenzione oncologica e la terapia antitumorale ma anche come chemiosensibilizzante e radiosensibilizzante. Inoltre manifesta le sue azioni come anti-aging, in malattie neurodegenerative come il m. di Alzheimer in cui, grazie alla struttura bifenolica, lega le placche di amiloide, ed ancora nelle malattie metaboliche come insulinosensibilizzante. Non esiste in pratica settore della medicina in cui il composto non sia stato sperimentato con incoraggianti risultati da riferire alla sua prevalente attività antiossidante e antinfiammatoria. Gli estratti di Curcuma longa sono rappresentati dai curcuminoidei di cui il curcumin (che costituisce il 95-97% dei curcuminoidei) è la forma più attiva nel modulare i segnali infiammatori e la proliferazione cellulare.

Per incrementare la biodisponibilità del composto numerose sono le strategie utilizzate:

-associazione con Piperina (principio attivo estratto dal *Piper nigrum*): determina un incremento dell'assorbimento del curcumin. Da trials clinici risulta che la piperina incrementa la biodisponibilità del curcumin quando viene assunto per via orale. La piperina è infatti un potente inibitore del metabolismo dei nutrienti ed ingredienti dietetici e per azione inibitrice della glucuronidazione epatica e intestinale può rallentare il metabolismo del curcumin e incrementarne la biodisponibilità. È per questo motivo che la



Piperina (Piper nigrum)

Struttura chimica del principio attivo della spezia Piper nigrum.

somministrazione orale di curcumin e piperina determina alte concentrazioni sieriche del composto attivo dopo 1-2 ore dalla somministrazione (Shoba et al., 1998). Tuttavia ciò che ha importanza ai fini dell'assorbimento del curcumin non è tanto la dose di piperina somministrata, che non deve superare il valore di 16-20 mg per dose, quanto il rapporto fra i due composti che deve essere pari a 100:1 (ad es. 400 mg di curcumina - 4 mg di Piperina): così facendo l'assorbimento del curcumin risulta venti volte maggiore. L'associazione Curcumin C3 complex® Sabinsa-Bioperina® (estratto secco ottenuto dal pepe nero e standardizzato al 95% di piperina) è quella primariamente utilizzata dal gruppo del Prof. Aggarwal nelle sue ricerche. Nella preparazione sono presenti curcumin (75-81%), demetossicurcumin (15-19%) e bisdemetossicurcumin (2,2-6,5%). L'associazione con Piper nigrum risulta sicura e non determina modificazioni nell'assorbimento di farmaci che utilizzano le stesse vie metaboliche della piperina. Queste fanno capo agli enzimi epatici della superfamiglia del citocromo P-450 (CYP3A, CYP2C9, etc.) che, trasferendo elettroni, catalizzano l'ossidazione dei farmaci ed il loro metabolismo (Volak et al., 2013). La piperina, oltre a manifestare azione inibitrice della glucuronidazione epatica e intestinale, ha attività termogenica;

-associazione con altri composti: l'acido alfa-lipoico, la bromelina, la ciclodestrina, l'epigallocatechina-3-gallato (EGCG), etc., determinano un incremento della biodisponibilità del curcumin. La ciclodestrina è uno zucchero che si presenta in forma ciclica ed aumenta la solubilità di composti scarsamente solubili in acqua. Il complesso *ciclodestrina-curcumin* aumenta la biodisponibilità del curcumin. Il complesso risulta più attivo nell'inibire TNF-alfa, il fattore di trascrizione NF-kB e i geni da esso regolati inclusi quelli coinvolti nella proliferazione cellulare (ciclina D1), invasione (metalloproteinasi) e nell'angiogenesi (VEGF). L'associazione ciclodestrina-curcumin ha quindi una maggiore attività antiproliferativa e antinfiammatoria se paragonata al curcumin (Majeed e Majeed, 2015). Anche formulazioni con il rizoma di Curcuma longa titolata al 95% in curcumina, acido alfa-lipoico ed EGCG aumentano la biodisponibilità e l'attività del curcumin;

-BCM-95® è un estratto di turmeric standardizzato e titolato in curcuminoidi in cui sono presenti molte componenti del rizoma di curcuma che, normalmente, vengono rimosse durante il processo di estrazione. La miscela di curcumin con olio essenziale standardizzato ottenuto dalla curcuma ne fa un prodotto fitoterapico chimicamente di alto profilo con un incremento dell'assorbimento e della biodisponibilità che è 5-7 volte superiore a quella del curcumin. BCM-95® inoltre ha una durata di azione di 8 ore contro le 4 ore del curcumin (Benny e Antony, 2006);

-formulazioni fitosomiali (Fitosoma di curcumina): il curcumin è complessato con fosfolipidi (fosfatidilcolina), o altri vettori lipidici (fosfatidilserina). Nel fitosoma si ha un'interazione fra il principio attivo (curcumin) e la testa polare del fosfolipide tanto da risultare parte integrante della membrana. La nuova entità molecolare così formata migliora la biodisponibilità del principio attivo e ne consente l'impiego a bassi dosaggi. Ecco quindi che il fitosoma di curcumina presenta livelli sistemici nettamente superiori al curcumin non complessato con un aumento della biodisponibilità di 30 volte circa. Se viene aggiunta piperina si verifica un ulteriore aumento della biodisponibilità. Una forma fitosomiale ampiamente studiata è quella nota con il nome di Meriva® in cui la curcumina è complessata con fosfatidilcolina di soia;

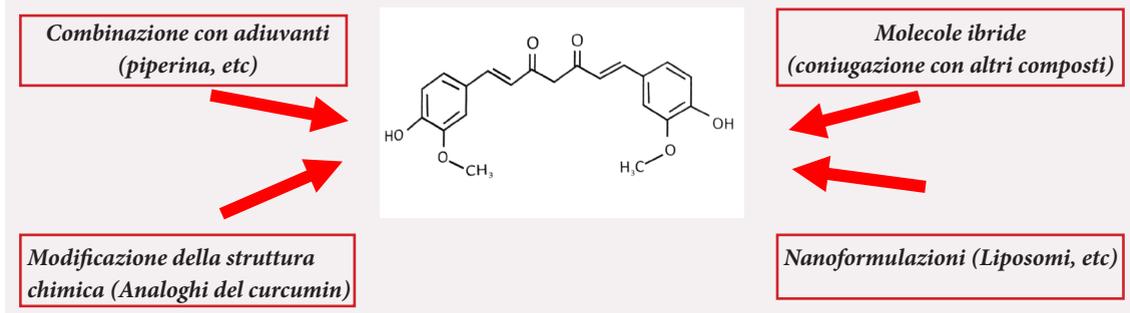


Curcuma longa: rizoma

Curcumin: polvere

Curcumin in capsule

Strategie atte a migliorare l'assorbimento e l'attività del curcumin



-formulazioni liposomiali: i liposomi sono costituiti da microscopiche vescicole artificiali di forma sferica dotate di un compartimento acquoso centrale circondato da lamelle concentriche di fosfolipidi. Sono generalmente impiegati come *carriers* per molecole lipofile che, nella preparazione, vengono intrappolate tra le lamelle. Per la creazione di curcumin-liposomiale si impiegano lipidi quali fosfatidilcolina. L'incorporazione di curcumin in liposomi ne incrementa la biodisponibilità in modo significativo. Sono attualmente allo studio forme di curcumin-liposoma per la terapia del cancro;

-nanocurcumin: il curcumin incapsulato in nanoparticelle polimeriche risulta solubile in acqua e presenta incremento della biodisponibilità (Bisht, 2006);

-analoghi di sintesi: la struttura chimica del curcumin viene modificata per ottenere molecole con maggior biodisponibilità, attività antinfiammatoria ed attività antitumorale. Fra gli analoghi di sintesi risultano GO-YO30, EF24, FLLL32, Composto 23, curcumin difluorinato (CDF), Ca27, WZ35, altri. Formulazioni di sintesi impiegate da sole o in combinazione con altri farmaci antitumorali possono esercitare attività chemiopreventiva ma anche terapeutica e nei tumori in progressione (Tamvakopoulos et al., 2007; Mimeaulte Batra, 2011; Fajardo et al., 2012; Zhang et al., 2015). Dovranno tuttavia passare molti anni, sperimentazioni di laboratorio e trials clinici, per poter disporre di composti da utilizzare in terapia. Per il momento è possibile assumere il composto come estratto secco con tutti i limiti connessi con la sua biodisponibilità e con i possibili effetti collaterali.

Gli effetti collaterali del curcumin

Il curcumin ha, in linea generale, un ottimo profilo di sicurezza anche a dosi molto elevate (10-12 g/die) come è stato osservato in pazienti oncologici trattati anche per un lungo periodo di tempo.

Tuttavia è sempre opportuno iniziare qualsiasi trattamento con basse dosi del composto per alcune settimane incrementandole progressivamente in modo da creare le condizioni favorevoli per una buona tollerabilità. La curcuma ha effetti coleretico e colagogo, di conseguenza stimola la secrezione biliare ed il flusso biliare nell'intestino. È quindi controindicata in presenza di ostruzione biliare e deve essere somministrata con cautela nei casi con calcolosi della colecisti. La Commissione E tedesca ne raccomanda una dose di 1,5-3 g/die (Capasso et al., 2006). Da uno studio di popolazione condotto da Suwanekesawong (Second International Conference on improving use of medicines - Chiang Mai - Thailandia, 2004) gli effetti avversi registrati su una popolazione di 636 soggetti rappresentano il 34,59%, con prevalenza nel sesso femminile. Fra i sintomi accusati risultano: disturbi gastroenterici (nausea, diarrea, etc.)(38,8%), affaticamento e costrizione toracica (30,9%), cefalea e vertigini (10,8%), dispnea e tosse (10,02%), rash cutaneo e prurito (0,84%). Non sono dimostrati effetti gastrolesivi nell'uomo. Occorre porre attenzione all'impiego del curcumin in pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti. Inoltre, inibendo l'attività di enzimi che metabolizzano i farmaci come il citocromo P450, sussiste il rischio di accumulo di composti che sono metabolizzati da tali enzimi.

Secondo Burgos-Moron et al. (2009) il curcumin potrebbe determinare danni del DNA e alterazioni cromosomiche a concentrazioni pari a quelle considerate sicure. Inoltre mentre basse concentrazioni del composto hanno attività antiossidanti, alte concentrazioni incrementano i livelli cellulari di ROS.



L'infiammazione ed i suoi meccanismi

L'infiammazione, dal latino *inflammatio*, è un complesso di risposte biologiche a stimoli nocivi (agenti patogeni, cellule danneggiate, composti irritanti) dovute ad attivazione del sistema dell'immunità innata. L'infiammazione può essere distinta in acuta e cronica.

Infiammazione acuta

L'infiammazione acuta è una risposta immediata a stimoli nocivi. È caratterizzata dall'incremento del flusso ematico e della permeabilità vascolare e dalla migrazione di leucociti nei siti colpiti allo scopo di proteggere l'organismo, eliminare le cause e favorire la riparazione dei tessuti. La risposta infiammatoria si manifesta con i classici segni (*arrossamento, calore, tumefazione e dolore*) descritti dal medico romano Aulo Cornelio Celso duemila anni fa.

Infiammazione cronica

L'infiammazione che si prolunga nel tempo, anche dopo l'eliminazione degli agenti patogeni, è definita infiammazione cronica.

Essa è caratterizzata da un progressivo cambiamento del tipo di cellule presenti nel sito di infiammazione e dalla produzione di molecole infiammatorie. Nel XIX sec. Rudolf Virchow "*il papa della medicina*" formulava l'ipotesi di un legame fra infiammazione e cancro. Infatti, nel 1863, lo studioso dimostrava la presenza di leucociti in tessuti tumorali. Secondo l'Autore questa era la prova dell'origine del cancro da aree di infiammazione cronica. Solo alla fine del 1900 studi epidemiologici e sperimentali hanno dimostrato come esista uno stretto legame fra infiammazione e cancro. Oggi sappiamo che l'infiammazione cronica di basso grado, o silente, indotta da numerosi fattori, può portare a malattie cardiovascolari, diabete, malattie degenerative e, dopo molti anni, anche a patologia tumorale e favorirne l'evoluzione.

Le cellule del sistema immunitario rilasciano infatti numerosi mediatori proinfiammatori fra cui prostaglandine (PGs), ossido nitrico (NO), citochine, chemochine, leucotrieni e si ha la formazione di un eccesso di ossidanti ROS (*Reactive Oxygen Species*) e RNS (*Reactive Nitrogen Species*).

ROS e RNS rivestono un ruolo vitale nel normale metabolismo cellulare ma, se in eccesso, determinano danni del DNA cellulare. In particolare i ROS, prodotti da cellule immunitarie quali neutrofilo e macrofagi, rappresentano elementi di primo piano nell'infiammazione e nella tumorigenesi modulando vie di segnale cellulare tumore-correlate. Queste specie reattive legandosi a proteine, lipidi e al DNA inducono una serie di mutazioni cellulari che aprono la strada alla trasformazione neoplastica.



Aulo Cornelio Celso



Rudolf Virchow

Danni ossidativi del DNA e cancro

Il corpo umano è sotto il continuo attacco di fattori esterni ed interni all'organismo che causano, ogni giorno, migliaia di lesioni del DNA cellulare.

Le lesioni, indotte da fenomeni di ossidazione, possono bloccare la replicazione e la trascrizione e determinare mutazioni cellulari. Una molteplicità di geni controlla la crescita cellulare così che un accumulo di mutazioni determina, nel tempo, un'elevata instabilità cromosomica e favorisce la cancerogenesi.

I danni ossidativi del DNA possono essere la conseguenza del normale metabolismo cellulare (energia prodotta dall'attività bioenergetica dei mitocondri) ma dipendono anche dall'azione di noxe esterne di vario tipo. Quando l'organismo è esposto ad un'eccessiva quantità di cariche elettriche e specie reattive dell'ossigeno (ROS), o derivate dall'azoto (RNS), si genera un danno permanente delle proteine con modificazioni della struttura e delle funzioni specifiche. I danni ossidativi, di conseguenza, possono causare mutazioni e determinare instabilità del genoma. Lesioni multiple assumono un ruolo rilevante nella cancerogenesi, nella crescita e nella progressione tumorale.

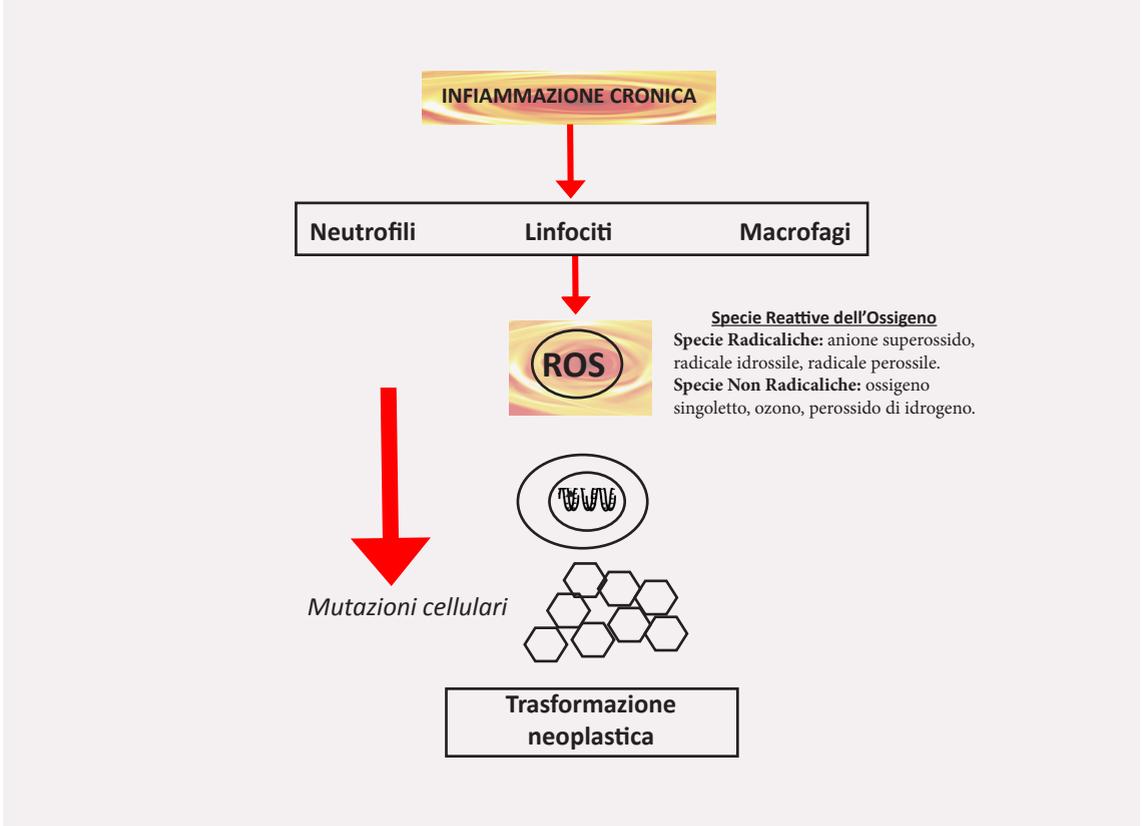
ROS o loro prodotti di perossidazione lipidica possono reagire anche direttamente con il DNA a formare addotti ossidativi che, insieme ad addotti cancerogeni generati da cancerogeni chimici, fanno ipotizzare un ruolo dei ROS nell'iniziazione tumorale.

Fra le vie di segnale regolate da parte delle ROS risultano:

- via di segnale MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*): è implicata nelle risposte cellulari che conducono ad una varietà di segnali provenienti da fattori di crescita, ormoni, citochine. MAPK promuove l'attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B e la sopravvivenza cellulare;
- via di segnale PI3K: ha un ruolo chiave nella crescita, proliferazione, motilità e sopravvivenza cellulare.

Meccanismi di difesa e di riparazione cellulare

L'organismo si protegge da elevati livelli di ROS e di stress ossidativo mediante sistemi di difesa cellulare antiossidanti fra cui gli enzimi citoprotettivi di fase 2: superossido-dismutasi (SODs), catalasi, glutatione-perossidasi, perossiredossine.



In risposta allo stress ossidativo entrano in gioco fattori di trascrizione che regolano lo stato redox (ossidazione-riduzione). Fra questi risulta molto importante il fattore Nrf2 (*NF-E2 related factor 2*) che regola l'espressione degli enzimi citoprotettivi di fase 2 ed i fattori di trascrizione NF-κB (*Nuclear Factor-κB*) e AP-1 (*Activator Protein -1*). Queste proteine sono implicate nel mantenimento dell'omeostasi cellulare dello stato redox e quindi nel bilanciamento dello stato ossido-riduttivo.

Uno squilibrio di questi sistemi per incremento della produzione di ROS e/o la caduta dei sistemi di difesa antiossidanti porta a danni tissutali e delle componenti intracellulari. È stato osservato che l'incremento dello stress ossidativo determina la soppressione del fattore di trascrizione Nrf2. Questo fenomeno contribuisce alla iperregolazione dei fattori di trascrizione NF-κB e AP-1 che sono coinvolti in affezioni neoplastiche. I danni conseguenti all'azione dei ROS vengono normalmente ridotti da meccanismi di riparazione cellulare di cui i principali sono **BER** (*Base Excision Repair*) e **NER** (*Nucleotide Excision Repair*).

Se però l'organismo è esposto ad un'eccessiva quantità di cariche elettriche e specie reattive dell'ossigeno o derivate dall'azoto (ROS e RNS) si determina un danno permanente.

Lesioni ossidative si verificano in proteine, lipidi e nel DNA cellulare. Le modificazioni ossidative determinano alterazioni nella struttura e nelle funzioni delle proteine a cui conseguono mutazioni cellulari ed instabilità del genoma.

INFIAMMAZIONE CRONICA DI BASSO GRADO (ICB): CAUSE

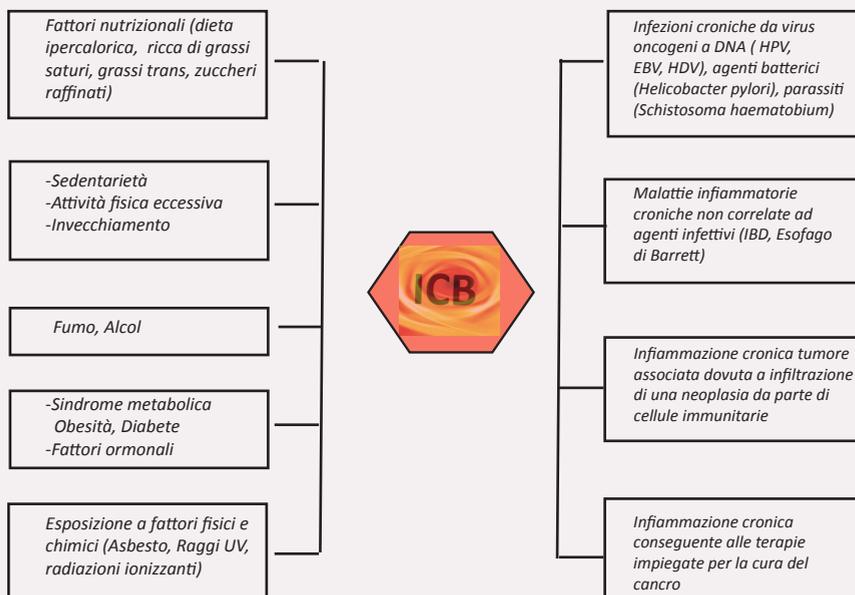
L'infiammazione cronica di basso grado, o silente, consegue a:

- a) dieta non idonea; b) stile di vita non corretto; c) invecchiamento; d) fattori metabolici;*
- e) fattori ormonali; f) fattori ambientali; g) infezioni croniche; h) malattie infiammatorie croniche non correlate ad agenti infettivi.*

ICB si presenta anche nel decorso di un'affezione neoplastica e può essere:

- a) tumore associata; b) conseguire alle terapie impiegate per la cura del cancro che sono causa di necrosi e danno tissutale.*

Nel primo caso l'ICB è dovuta ad infiltrazione della neoplasia da parte di cellule immunitarie che contribuiscono all'ulteriore sviluppo tumorale. Nel secondo caso l'ICB favorisce l'insorgenza di resistenza alla terapia (chemio-ormono-radioresistenza) e la possibile ricaduta neoplastica.





I **RADICALI LIBERI** sono specie molecolari reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS). Essi contengono uno o più elettroni spaiati negli orbitali periferici degli atomi costitutivi. Tale trasformazione li rende instabili e pronti a reagire con atomi o molecole vicine a cui poter sottrarre un elettrone. I radicali liberi si generano come prodotti di scarto derivanti dal consumo di ossigeno nella respirazione cellulare (attività dei mitocondri), ma anche nello stato infiammatorio.

Lo **STRESS OSSIDATIVO** si genera per uno squilibrio fra la produzione di radicali liberi e la loro eliminazione ad opera di meccanismi antiossidanti protettivi. I danni generati dai ROS vengono ridotti da meccanismi di riparazione (BER e NER). Se lo stress ossidativo è di alto grado e persistente, determina danni a proteine, lipidi e al DNA cellulare e favorisce l'insorgenza di malattie degenerative e tumorali.

Lo stress ossidativo è stato definito come uno squilibrio fra la formazione di specie ossigeno reattive (ROS) e la loro detossificazione da parte di sistemi biologici adibiti alla riparazione del danno da essi causato a cellule e tessuti (Beliveau e Gingras, 2007). Esso gioca un ruolo importante in affezioni cardiovascolari, neurodegenerative (m. di Parkinson, m. di Alzheimer) e nel promuovere l'infiammazione e la cancerogenesi ma anche la crescita e progressione tumorale regolando numerose vie di segnale che interessano una varietà di processi cellulari come la proliferazione, la differenziazione, la sopravvivenza, il metabolismo, le risposte antiossidanti ed antinfiammatorie, l'omeostasi del ferro e le risposte ai danni del DNA.

Suscettibilità genetica e cancro

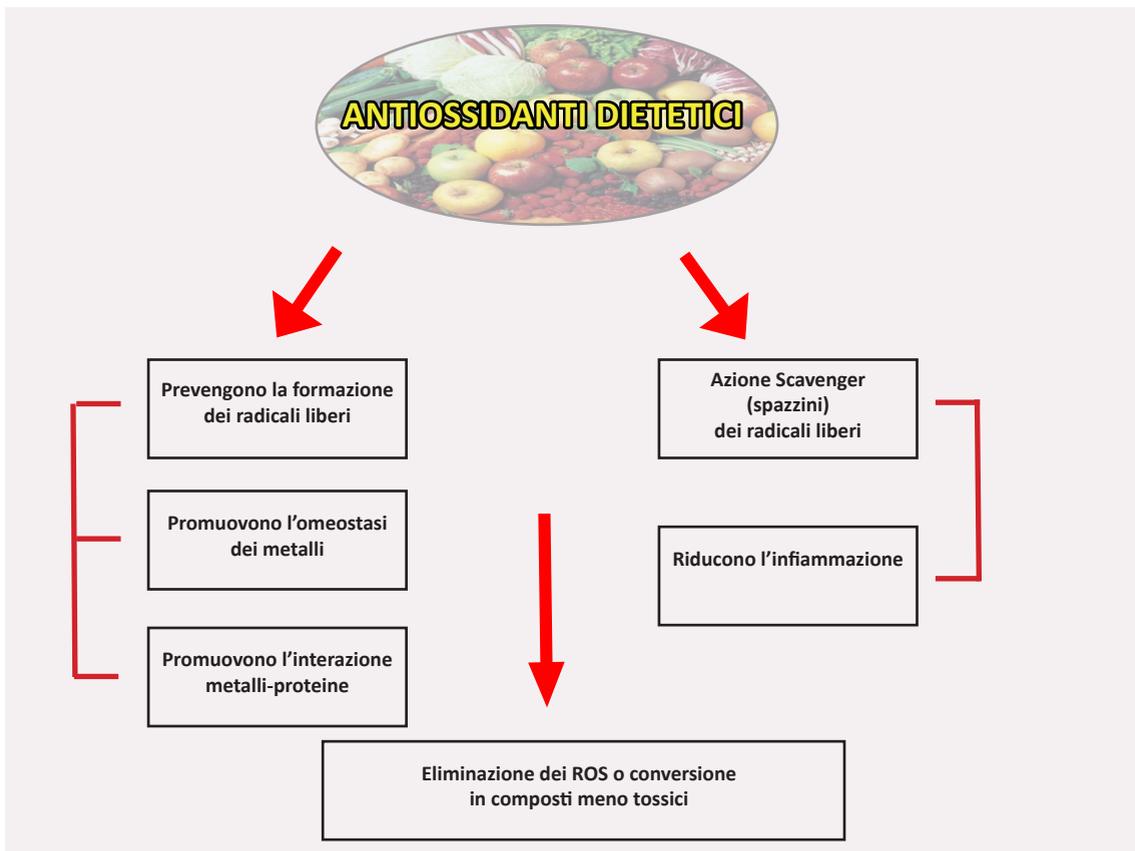
Fattori determinanti il rischio di cancro sono influenzati anche dalla suscettibilità genetica individuale. Numerose delle più comuni variazioni nella suscettibilità tra individui risulta da polimorfismi in specifici geni che determinano differenze nelle attività metaboliche o di detossificazione.

Microambiente tumorale come fattore pro-infiammatorio

Le cellule infiammatorie sono un'importante componente del microambiente tumorale. Esso è causa e conseguenza della cancerogenesi e svolge il ruolo di regolatore della progressione neoplastica.

Il **microambiente tumorale** è costituito da una complessa *network* che include cellule tumorali, cellule stromali multipotenti/cellule staminali mesenchimali, fibroblasti, vasi sanguigni, precursori delle cellule endoteliali, periciti (cellule mesenchimali con funzioni contrattili che circondano le cellule endoteliali), cellule immunitarie (macrofagi, cellule T e NK), citochine infiammatorie (interleuchine, TNF-alfa, etc.), specie reattive (ROS, RNS), etc. Le relazioni fra le varie componenti sono attivate da microRNA non codificanti. **Macrofagi e Fibroblasti** sono la componente predominante delle cellule infiltranti lo stroma tumorale. Quando attivati sono definiti rispettivamente **TAM** (*Tumour Associated Macrophages*) e **CAF** (*Cancer Associated Fibroblast*); questi elementi facilitano la comunicazione e l'interazione tra le cellule.

TAM rilasciano fattori di crescita, citochine (IL-1 beta, IL-6, TGF-beta), chemochine, enzimi, etc. **CAF** provvedono alla sintesi della matrice extracellulare (ECM), rilasciano metalloproteinasi (MMP) degradanti la matrice, etc. TAM e CAF concorrono alla crescita tumorale, all'invasione, alle metastasi, alla soppressione immunitaria ed alla comparsa di resistenza alle terapie. L'identificazione di target molecolari del microambiente tumorale rappresentano nuove linee di indirizzo per la prevenzione e la terapia del cancro.



Composti antiossidanti di origine vegetale e cancro

Sappiamo oggi che dieta e stile di vita non corretti, fattori ambientali, etc. contribuiscono allo stress ossidativo determinando un'alterazione dei meccanismi di difesa cellulari antiossidanti e che lo stress ossidativo gioca un ruolo importante in numerose affezioni quali malattie cardiovascolari, neurodegenerative, tumorali. Studi epidemiologici dimostrano come si possa ridurre il rischio di sviluppare queste patologie adottando un corretto stile di vita, un regime alimentare antiinfiammatorio ricco di cereali integrali, legumi, frutta, verdura e di composti antiossidanti che si possono ottenere dalla dieta mediterranea allargata alle tradizioni culinarie medio-orientali ricche di spezie. Molte piante alimentari e spezie contengono fitocomposti in quantità adeguata da permettere una protezione dallo stress ossidativo generato dai ROS. I meccanismi con i quali gli antiossidanti dietetici manifestano i loro effetti chemiopreventivi sono molteplici e complessi. Possono infatti combattere direttamente ed eliminare completamente i radicali liberi o anche convertire i ROS ad una condizione di minor tossicità (Fig).

Molti antiossidanti dietetici hanno come target segnali cellulari molecolari che sono implicati nello sviluppo e nella crescita neoplastica. È questo il caso del curcumin e curcuminoidi ricavati dalla *Curcuma longa* e di numerosi altri polifenoli di cui sono ricchi gli alimenti della dieta mediterranea e le spezie.

Fra i polifenoli sono compresi:

- Flavonoidi** in cui rientrano le *antocianine* dei frutti di bosco, delle arance rosse, etc, gli *isoflavoni* della soia, i *flavanoli* del tè verde ricco di catechine (Epigallo-catechina-gallato), i *flavoni* della frutta, i *flavanoni* degli agrumi, i *flavonoli* della cipolla, etc.;
- Acidi Fenolici** che comprendono i *curcuminoidi* della *Curcuma longa*, l' *acido ellagico* del melograno, l' *oleocantale* dell' olio extravergine di oliva;
- Stilbeni** come il resveratrolo del vino rosso;
- Lignani** dei semi di lino, del grano intero, etc.

Molte sono le attività svolte dai polifenoli, tanto da rappresentare motivo di uno studio approfondito nelle malattie degenerative ed in oncologia.

POLIFENOLI: ATTIVITA'

- attività antiossidante:** protezione dall'azione dei radicali liberi (ROS =Reactive Oxygen Species, RNS =Reactive Nitrogen Species) che alterano la struttura del DNA e delle membrane cellulari;
- attività pro-ossidante:** in determinate condizioni polifenoli, quali il curcumin, generano ROS e, con questo meccanismo, possono indurre apoptosi e inibizione della proliferazione cellulare;
- inibizione enzimatica** degli enzimi ciclossigenasi (COX-2) e lipossigenasi (LOX);
- modulazione/inibizione di fattori di trascrizione** (NF-kB, AP-1), **di vie di segnale** (PI3K, MAPK) e **di fattori di crescita** (EGF, FGF, HGF, IGF, PDGF, TGF, VEGF);
- interazione con recettori cellulari;**
- regolazione del ciclo cellulare** (ciclina) e **dei geni regolatori dell' apoptosi** (Bcl, caspasi, etc.)



Chocin (Kerala): Mercatino di spezie.



Curcuma e curcuminoidi per il controllo dell'infiammazione

Le numerose proprietà della Curcuma e dei curcuminoidi sono conosciute da alcuni millenni. La Curcuma, componente fondamentale del curry nella cucina indiana, fa parte della tradizione culinaria, folcloristica e della medicina orientale e asiatica.

Questa spezia ha ricevuto una particolare attenzione con gli sviluppi della moderna medicina molecolare e della *nutraceutica*. Con questo termine, neologismo coniato dal Dr. Stephen De Felice nel 1989 dall'unione delle parole Nutrizione e Farmaceutica, si indica la disciplina che studia "i componenti alimentari o i principi attivi presenti negli alimenti che hanno effetti positivi per il benessere e la salute, ivi inclusi la prevenzione ed il trattamento delle malattie" (Borghi e Cicero, 2011).

L'assunzione di questi composti con la dieta ha quindi un impatto favorevole sulla salute ed in generale sul benessere fisico. È il caso della Curcuma longa che può essere considerata un alimento funzionale in quanto ricca di componenti (curcuminoidi) con attività salutistica e preventiva dell'infiammazione che rappresenta il *primum movens* di patologie osteoarticolari, metaboliche, neoplastiche e neurodegenerative (m. di Alzheimer, m. di Parkinson).

Il Prof. Aggarwal, p. Direttore del Dipartimento di terapia sperimentale del Centro Oncologico M.D. Anderson dell'Università del Texas - USA, nel suo libro "Le spezie che salvano la vita. Ed. Armenia, 2011", riferisce che nel 1995 poche decine di studi riguardavano le potenzialità curative delle spezie.

Oggi sono migliaia i lavori pubblicati in tutto il mondo e studi di laboratorio ed epidemiologici che dimostrano una correlazione fra elevato consumo di spezie e bassi tassi di malattie croniche.

È stato scoperto infatti che le spezie contengono composti in grado di combattere l'ossidazione e l'infiammazione, i due processi alla base della maggior parte di queste patologie.

Aggarwal sostiene che per prevenire le patologie croniche, e fra queste il cancro, e prolungare la vita occorre seguire una dieta ricca di cibi integrali, verdura, legumi, frutta e spezie come la Curcuma da impiegare ogni giorno. E ricorda come durante la sua infanzia in India sua madre utilizzava "la polvere giallo brillante", nota come Turmeric, in tutte le pietanze ma anche sulle ferite e sulla fronte in caso di febbre.

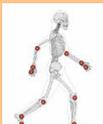
Era questa la principale "medicina" usata in India secondo i dettami dell'Ayurveda, antica medicina tradizionale, ma anche in Cina e in Tibet.

La potenza della curcumina come antiossidante con potenti proprietà antinfiammatorie ha attratto la attenzione degli studiosi, a livello internazionale, per le capacità della spezia di combattere il cancro.

Sappiamo oggi che circa il 25% dei casi di cancro nel mondo sono da attribuire all'infiammazione cronica (Hiraku et al. *Cancer and inflammation mechanisms*. Ed. Wiley, 2014).

Partendo da questa constatazione non deve stupire l'interesse scientifico per la Curcuma ed i curcuminoidi e per le loro peculiari attività antinfiammatorie che si estendono tuttavia ad ampio raggio, facendo prospettare la possibilità di un loro impiego per la cura di affezioni croniche e di patologie correlate con l'infiammazione. Il curcumin infatti è un agente multitarget che dimostra molte attività biologiche ed appare ben tollerato. Il composto è stato particolarmente studiato come agente antinfiammatorio e antiossidante. In questo contesto agisce riducendo la regolazione di numerose citochine quali TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, enzimi proinfiammatori come le ciclossigenasi COX-2 e la nitrossidosintasi inducibile, le lipossigenasi (LOX).

Il curcumin esercita un ruolo importante nell'inibizione e modulazione del fattore di trascrizione NF-kB che è costitutivamente attivato ed iperespresso in molti tumori. Questo fattore regola centinaia di geni che possono promuovere una risposta infiammatoria anomala che è causa di numerose affezioni e malattie croniche. Il curcumin regola anche enzimi detossificanti i carcinogeni, quali glutatione-S-transferasi (GST). Tali enzimi risultano aumentati in molti tumori tanto da detossificare agenti antitumorali e indurre chemioresistenza. Il curcumin e l'epigallo-catechina-3-gallato sono in grado di ridurre tali enzimi quando incrementati, permettendo di superare la resistenza delle cellule tumorali alla chemioterapia (Bassiouny et al., 2011).



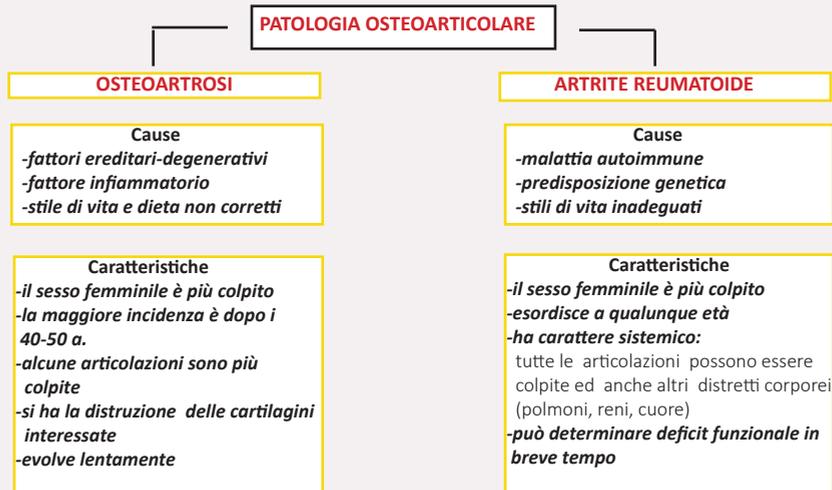
Curcuma e curcuminoidi nella patologia osteoarticolare

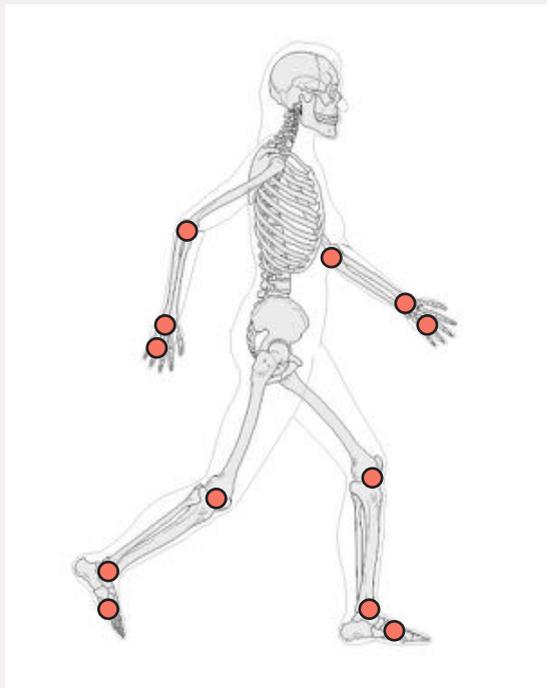
La patologia osteoarticolare è caratterizzata da affezioni del sistema muscolo-scheletrico di tipo degenerativo, quali l'**osteoartrite**, e di tipo prettamente infiammatorio quali l'**artrite reumatoide**. Sono condizioni divenute oggi molto frequenti e causa di dolore e di disabilità funzionale delle articolazioni colpite.

Non sempre le due condizioni, degenerativa ed infiammatoria, sono facilmente identificabili o perchè non sono presenti gli elementi diagnostici caratterizzanti, o perchè siamo in presenza di una sintomatologia dolorosa, esito di un processo infiammatorio "spento" o dovuto alla riaccensione di un processo infiammatorio cronico.

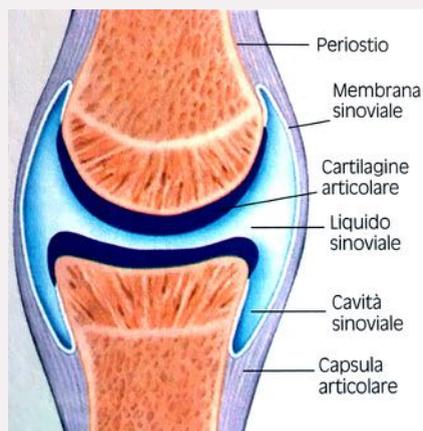
L'**osteoartrite (OA)** è una malattia degenerativa che colpisce le articolazioni scheletriche. La cartilagine articolare, che costituisce il rivestimento interno dei capi articolari, si usura e si distrugge gradualmente; ne consegue un deficit funzionale dell' articolazione interessata. Il sesso femminile risulta più colpito e l'incidenza dell'affezione aumenta fra i 40 ed i 50 anni. I fattori che contribuiscono alla sua patogenesi sono rappresentati da un *fattore ereditario degenerativo* ed un *fattore infiammatorio*. Quest'ultimo inizia con un quadro acuto (attacco artrosico) che tende successivamente a cronicizzarsi. Le articolazioni più colpite sono quelle del gomito, polso, mani, ginocchi, piedi. Sappiamo oggi che lo stile di vita non corretto e la cattiva alimentazione, possono accelerare od al contrario rallentare l'affezione.

L' osteoartrite è stata considerata per lungo tempo una malattia degenerativa da usura della cartilagine articolare. Anche se l'affezione coinvolge la cartilagine, essa è tuttavia una malattia di tutta l'articolazione. Gli elementi caratterizzanti, oltre alla distruzione della cartilagine, sono la formazione di osteofiti, il rimodellamento osseo subcondrale con formazione di cisti e sclerosi ossea, lesioni dei ligamenti, atrofia muscolare e infiammazione del tessuto sinoviale. La perdita delle caratteristiche biomeccaniche della cartilagine provoca, in seguito a sollecitazioni, un danno dell'osso subcondrale. In genere l'affezione evolve lentamente. Recentemente è stato scoperto che un' importante componente infiammatoria è alla base dei meccanismi che portano alla distruzione della cartilagine. Molti mediatori dell'infiammazione sono infatti implicati nel danno cartilagineo ed elevati livelli di citochine proinfiammatorie (IL-1 e TNF- α) sono stati rilevati nel liquido sinoviale nella OA del ginocchio. Queste molecole stimolano l' espressione di mediatori infiammatori e di metalloproteinasi degradanti la matrice in articolazioni affette da artrite. Le citochine infiammatorie sembrano determinanti nella progressione verso la distruzione della cartilagine. La rottura dell'omeostasi fra processi degenerativi, riparativi e di ricostruzione nella cartilagine articolare porta di conseguenza ad osteoartrite.





Osteoartrite: le articolazioni più colpite.



Articolazione del ginocchio

da: Emanuela Bartolozzi. Osteoartrite. EDMES, 2015.

Altri fattori contribuiscono all'insorgenza dell'OA. Nell'osteoartrite del ginocchio, ad esempio, devono essere considerati l'obesità (in quanto causa di infiammazione cronica e di traumatismo), le lesioni traumatiche del menisco che generano modificazioni del metabolismo cartilagineo e le condizioni di ginocchio varo o valgo per disallineamento articolare.

L'**artrite reumatoide (AR)**, a differenza dell'artrosi, è una *malattia infiammatoria cronica autoimmune* che colpisce principalmente il sesso femminile. Il processo può esordire a qualsiasi età e portare alla distruzione articolare; può interessare anche altri distretti corporei: nessuna articolazione (colonna vertebrale, mani, arti inferiori, spalle, etc.) è risparmiata. Il processo infiammatorio colpisce la membrana sinoviale dell'articolazione e ne provoca un aumento di volume tanto da invadere la cartilagine articolare che viene erosa e successivamente distrutta. Partecipano ai fenomeni infiammatori anche i tessuti che circondano l'articolazione che viene consumata in breve tempo causando dolore e limitazione funzionale.

Il controllo dell'infiammazione nella patologia osteoarticolare

Le malattie osteoarticolari croniche sono caratterizzate dal dolore e dalla disabilità che, a loro volta, sono responsabili della riduzione dell'attività lavorativa e del peggioramento della qualità della vita.

Per l'**artrite reumatoide** sono oggi disponibili diverse opzioni terapeutiche che vanno dall'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ai glicocorticoidi, ai chemioterapici (*metotrexate*), ai farmaci biologici che inibiscono la produzione di mediatori infiammatori quali gli inibitori di TNF-alfa (*adalimumab*, *certolizumab*) ed i più recenti anticorpi monoclonali diretti contro l'IL-6 quali *tocilizumab* e *sarilumab*, ancora in sperimentazione.

Per l'**osteoartrite** e l'**osteoartrosi** i farmaci più efficaci rimangono ancora gli analgesici, i FANS ed i corticosteroidi. Nella terapia dell'osteoartrite risulta fondamentale: a) ridurre il dolore; b) mantenere la motilità articolare; c) contrastare i fenomeni degenerativi della cartilagine articolare e la disabilità funzionale. A questo proposito si possono utilizzare i *condroprotettori* che sono composti in grado di influenzare in modo favorevole il metabolismo della cartilagine: a) proteggendo i condrociti dallo stress ossidativo e stimolando la loro attività anabolica; b) inibendo i processi degenerativi e infiammatori; c) migliorando la qualità del liquido sinoviale.

I condroprotettori più impiegati sono rappresentati dalla *glucosamina* (derivata dall'esoscheletro dei crostacei), il *condroitin solfato*, l'*acido ialuronico*. Quest'ultimo viene impiegato nei trattamenti intra-articolari.

Glucosamina è un amino-monosaccaride, normale costituente dei glicosaminoglicani, a cui appartiene anche il condroitin solfato, e dei proteoglicani presenti nel liquido sinoviale e nella matrice cartilaginea. La glucosamina contrasta i processi degenerativi della cartilagine e viene utilizzata sia per la sintesi dell'acido ialuronico del liquido sinoviale (importante per la lubrificazione articolare e la sua protezione) che per la sintesi dei proteoglicani della sostanza fondamentale della cartilagine articolare.

La somministrazione di glucosamina in formulazione solfato favorisce, per azione degli ioni solfato, l'inibizione degli enzimi che degradano la cartilagine. Glucosamina solfato agisce anche sui meccanismi dell'infiammazione riducendo la concentrazione di IL-1 e inibendo la sintesi di nitrossido di azoto. IL-1 è una citochina che controlla i geni codificanti le metalloproteasi, enzimi che degradano la cartilagine.

Alla dose di 1500 mg/die la glucosamina è efficace nel ridurre il dolore e migliorare la funzionalità articolare nei pazienti con artrosi del ginocchio (*Towheed et al., 2009*). La glucosamina agisce sinergicamente con condroitin solfato, olio di pesce, vitamina C e manganese. E' ben tollerata anche se possono esserci interazioni nei pazienti in trattamento con warfarin. E' controindicata nei pazienti allergici ai crostacei (*Malavolta e Mulè, 2011*).

Nei casi con infiammazione articolare, edema e dolore può essere utilizzata la *Bromelina* alla dose di 1600 mg/die che agisce incrementando l'attività fibrinolitica sierica e riducendo l'attività delle prostaglandine PGE2 e del trombossano.

Accanto alle terapie dell'osteoartrosi, facenti parte del normale armamentario terapeutico, il controllo dell'infiammazione può risultare dall'impiego di nutraceutici, di una corretta alimentazione e dal mantenimento del peso forma per evitare le sollecitazioni articolari.

In tutti i casi di artrite è opportuno adottare una dieta antinfiammatoria, qual è la dieta mediterranea, ricca di acidi grassi essenziali omega-3, e l'esercizio fisico regolare per rinforzare i muscoli e prevenire l'irrigidimento articolare. La corretta alimentazione ha un ruolo favorevole anche nell'artrite reumatoide in quanto l'assorbimento di antigeni alimentari esogeni può generare immunocomplessi e produzione di anticorpi responsabili di fenomeni infiammatori articolari (*Bartolozzi, 2015*).

Risulta utile anche il controllo della vitamina D la cui carenza, nei soggetti anziani, può aggravare l'osteopenia e l'osteoporosi e aumentare il rischio di fratture. La carenza persistente di vitamina D è infatti causa di iperparatiroidismo secondario, attività osteoclastica e conseguente osteoporosi.

La vitamina D è inoltre importante nelle malattie autoimmuni quali l'artrite reumatoide e nelle patologie tumorali quali il cancro della prostata. Recettori per la vitamina D sono infatti presenti nelle cellule del sistema immunitario, ma anche in tessuti di vari organi (prostata, mammella, etc.) dove controlla la proliferazione cellulare, l'apoptosi, etc. Per un'attività preventiva può essere somministrata vitamina D3 inattiva non idrossilata (colecalfiferolo) alla dose di 1000 UI al giorno o anche con somministrazioni distanziate nel tempo. Il colecalfiferolo, infatti, è liposolubile e viene depositato nel tessuto adiposo ed utilizzato dall'organismo al bisogno; inoltre non determina effetti collaterali come l'ipercalcemia.

Il curcumin nel controllo dell'infiammazione nella patologia osteoarticolare

Fra i vari composti che agiscono sulla componente infiammatoria possiamo ricorrere ai fitoterapici e fra questi alla curcuma/curcuminoidi. Il trattamento è giustificato nelle fasi iniziali della malattia quando non si voglia ricorrere a farmaci analgesici, ai FANS ed ai corticosteroidi, non privi di effetti collaterali. Ma il loro utilizzo è possibile anche nelle fasi di riacutizzazione della malattia in associazione con farmaci di sintesi per ridurre la componente infiammatoria articolare (*Ahmed et al., 2005*). Nell'**osteoartrite** il curcumin contrasta gli effetti delle molecole infiammatorie che sono responsabili della distruzione della cartilagine, determina la riduzione del dolore ed un miglioramento della motilità delle articolazioni colpite. L'attività antinfiammatoria del curcumin nell'osteoartrite è attribuita all'inibizione di molti composti che hanno un ruolo nell'infiammazione incluse le fosfolipasi, le lipossigenasi, le COX-2, i leucotrieni, il trombossano, le prostaglandine (PGE2), gli enzimi collagenasi, elastasi, ialuronidasi, il TNF-alfa, l'IL-1 ed altre interleuchine. Il curcumin esercita anche un'azione protettiva sui condrociti proteggendoli dall'apoptosi mediante inibizione di IL-1b, AP-1, NF-kB, metalloproteinasi (*Henrotin et al., 2010*).



Caso clinico:

Uomo di 55 anni con marcata osteoartrosi delle mani, presenza di cisti ed osteofiti, dolore e limitazione funzionale. Il trattamento con Curcumin C3 complex alla dose di 2 g al dì, ripartito in tre somministrazioni, con aggiunta di Piper nigrum ha determinato, per oltre dieci anni, la stabilizzazione dell'affezione ed il controllo del dolore.

Da uno studio di Panachi et al. (2015) risulta che in presenza di curcuminoidi viene ridotto in maniera significativa lo stress ossidativo che è un determinante della degradazione della matrice extracellulare ed incrementano i livelli sierici degli enzimi antiossidanti (superossido-dismutasi, glutatione-perossidasi).

L'effetto antiperalgescico del curcumin può essere attribuito al blocco dell'attivazione del recettore vanilloide TRPV1, o recettore capsaicinico, che è implicato nella regolazione della temperatura corporea e nel controllo del dolore (Yeon et al., 2010). Da uno studio multicentrico condotto da Kuptniratsaikul et al. (2014) nell'osteoartrite del ginocchio, utilizzando il curcumin ad un dosaggio di 1,5 g/die viene riferito un miglioramento della sintomatologia dolorosa e del quadro funzionale. Gli Autori dello studio paragonano il miglioramento a quello ottenuto con ibuprofen alla dose di 1,2 g/die. Nell'osteoartrite del ginocchio risultati favorevoli sono riportati anche da Belcaro et al. (2012) con l'impiego di Curcumin Meriva® 1 g al dì, contenente curcumin 200 mg/die, in combinazione con FANS o farmaci analgesici per otto mesi. Secondo Panachi et al. (2014) il trattamento con Curcumin C3 complex® (500 mg tre volte al dì) con aggiunta di 5 mg di Bioperina® per capsula determina una riduzione del dolore ed un miglioramento funzionale dell'articolazione tanto da rappresentare una terapia alternativa efficace e ben tollerata. Nelle forme di osteoartrite più resistenti sono state create formulazioni di più fitocomposti (Curcumin, Boswellia, Ginger, Bioperina). Oltre alla riduzione del dolore si ha un decremento della proteina C-reattiva (PCR).

Nell'**artrite reumatoide** il curcumin inibisce quei segnali molecolari che promuovono l'infiammazione e la distruzione articolare ma che sono coinvolti anche nella patologia neoplastica. Essi sono rappresentati da:

- a) *Tumor Necrosis Factor (TNF)* (è coinvolto nella distruzione della cartilagine articolare) ed *IL-6*;
- b) *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*: promuove la crescita dei vasi sanguigni nelle articolazioni infiammate;
- c) *Human Epidermal Growth Factor (EGF)*: promuove la crescita e l'attività di cellule coinvolte nella distruzione articolare;
- d) *Nuclear Factor-kappa B (NF-kB)*: inibisce il fattore di trascrizione NF-kB che è attivato nei processi infiammatori e nel cancro.

Nell'artrite reumatoide il curcumin ha un'attività simile ai farmaci anti-TNF ma senza i loro effetti collaterali ed è in grado di ridurre la proteina C-reattiva. Il curcumin risulta efficace anche nell'alleviare il dolore cronico compreso il dolore neuropatico. Risultati favorevoli sono riferiti con l'impiego di formulazioni di curcumin con aumentata biodisponibilità, quali BCM-95® alla dose di 500 mg due volte al dì (Chandran e Goel, 2012). L'associazione con piperina potrebbe avere un effetto favorevole nel trattamento dell'artrite reumatoide in quanto questo composto oltre a migliorare l'assorbimento del curcumin, riduce i livelli di citochine infiammatorie (IL-1 beta, TNF-alfa) e di PGE2 ed incrementa IL-10 (Umar et al., 2013). Inoltre il trattamento con curcumin+piperina attiva i recettori della serotonina (5-HT) neurotrasmettitore che oltre ad avere azione antidepressiva sembra essere un regolatore diretto nell'artrite reumatoide (Kulkarni et al., 2008; Chabbi-Achengli et al., 2016).



Curcuma e curcuminoidi nella patologia metabolica

Sindrome metabolica (MetS), diabete, obesità sono condizioni frequenti nei Paesi industrializzati. Alla MetS ed all'obesità si associa uno stato infiammatorio cronico di basso grado responsabile di comorbidità rappresentata da malattie cardiovascolari, osteoarticolari, neurodegenerative, tumorali. L'obesità è causata da un eccessivo apporto di nutrienti, inattività fisica, fattori genetici, disordini endocrini. Essa si associa ad una forte risposta infiammatoria con incremento dei livelli di citochine, stress ossidativo cronico e danno dell'attività antiossidante dell'organismo. La più importante fonte di citochine proinfiammatorie è rappresentata dall'infiltrazione del grasso viscerale da parte dei macrofagi, presenti a decine di milioni per ogni kg di grasso in eccesso, richiamati dalla scarsa ossigenazione e morte delle cellule adipose (Aggarwal e Heber, 2014). Si ha così il rilascio di IL-6, TNF-alfa (potente attivatore del fattore di trascrizione NF-κB), leptina, etc.. Negli ultimi anni è nettamente cresciuta l'attenzione sulla curcumina in ambito metabolico e cardiovascolare. Numerosi studi eseguiti, in prevalenza su animali da esperimento, hanno dimostrato effetti favorevoli sul metabolismo glucidico e lipidico ed una significativa riduzione dei trigliceridi già alla dose di 1g/die, del colesterolo totale ed LDL, dei livelli di perossidazione lipidica ed incremento del colesterolo HDL (Mohammadi et al., 2013; Panahi et al., 2014). Tutte queste azioni hanno aperto la strada al possibile impiego dei curcuminoidi nella steatosi epatica e nei disordini cardiovascolari. Evidenze sperimentali e cliniche dimostrano che il curcumin favorisce la perdita di peso corporeo e determina diminuzione della

Sindrome metabolica e Obesità



Sindrome Metabolica (MetS)

È una condizione caratterizzata dalla presenza di tre o più dei seguenti fattori di rischio:

- ◆ **Obesità addominale** (o viscerale) con girovita ≥ 102 cm nei maschi e ≥ 88 cm nelle femmine. Se si tiene conto della costituzione del soggetto in esame, i limiti del girovita nella popolazione caucasica dovrebbero essere mantenuti nello intervallo 94-102 nei maschi e 80-88 nelle donne;
- ◆ **Glicemia a digiuno** ≥ 100 mg/dl (HbA1c $>6\%$);
- ◆ **Colesterolo HDL sierico basso** (≤ 40 mg/dl nei maschi e di 50 mg/dl nelle femmine);
- ◆ **Trigliceridi ematici elevati** (≥ 150 mg/dl);
- ◆ **Iperensione arteriosa:** valori $\geq 130/85$ mmHg.

Sovrappeso e Obesità

Sovrappeso è la condizione caratterizzata da un indice di massa corporea (BMI=Body Mass Index) compreso fra 25 e 29,9. L'obesità si caratterizza per un BMI superiore a 30.

MetS e Obesità sono caratterizzate da uno stato infiammatorio cronico di basso grado.

Il tessuto adiposo viscerale determina aumento del carico di acidi grassi liberi che raggiungono il fegato con la circolazione portale. Tali acidi vengono trasformati in trigliceridi, si accumulano negli epatociti e sono responsabili di steatosi epatica non alcolica che può evolvere a steatoepatite.

MetS e Obesità sono anche fattori di rischio oncogeno per la presenza di resistenza insulinica con iperinsulinemia, aumento dei fattori di crescita insulinosimili (IGF), modificazioni ormonali, iperproduzione di ROS e stress ossidativo, diminuzione di enzimi antiossidanti, incremento della perossidazione lipidica, di citochine infiammatorie ed attivazione di vie di segnale implicate nella cancerogenesi. Molti dei fattori di rischio della MetS sono correlati con lo stress ossidativo. Il curcumin esercita azioni favorevoli in soggetti con MetS e obesità e nelle condizioni di insulinoresistenza e nella steatosi epatica.

massa grassa. Di conseguenza contrasta la sindrome metabolica, il diabete tipo 2, l'obesità e l'incidenza di affezioni ad essa correlate. La curcumina ha effetti anti-iperglicemici, insulinosensibilizzanti e contrasta le azioni del cortisolo nel tessuto adiposo che è un fattore importante nel promuovere la MetS. Il curcumin è di conseguenza in grado di modificare favorevolmente i vari parametri della sindrome metabolica (*Di Piero et al., 2015*).

Azioni metaboliche del curcumin

Numerosi sono i meccanismi con cui la curcumina svolge le sue azioni metaboliche:

1-riduce l'infiammazione cronica di basso grado inibendo l'infiltrazione del grasso da parte dei macrofagi e l'attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B;

2-riduce l'espressione di adipochine, IL-6 e TNF-alfa, ma anche di IL-1, IL-4, VEGF nel tessuto adiposo umano. Il trattamento con curcumin determina, in soggetti obesi, attività antinfiammatoria (*Ganjali et al., 2014*);

3-inibisce selettivamente l'enzima 11-beta-HSD-1 (isoenzima-1 dell'11 β -idrossi-steroido-deidrogenasi) che è espresso nel fegato e nel tessuto adiposo viscerale. Tale enzima converte il cortisone a cortisolo biologicamente attivo. L'espressione di questo enzima incrementa con l'aumento dell'obesità viscerale; ne consegue un incremento di produzione di cortisolo secreto dal grasso omentale che si associa ad obesità viscerale, iperglicemia, dislipidemia e concorre alla patogenesi della sindrome metabolica.

L'inibizione dell'enzima ad opera del curcumin, rendendo il tessuto adiposo omentale insulinosensibile, può risultare utile nel trattamento della MetS e del diabete di tipo 2 (*Hu et al., 2013*);

4-attiva AMPK ed esercita attività favorevoli nella steatosi epatica non alcolica. Questa condizione rappresenta una complicanza frequente nel soggetto obeso e consegue all'accumulo di trigliceridi negli epatociti. L'affezione può evolvere a steatoepatite non alcolica (NASH).

Nella medicina tradizionale indiana la curcumina è stata impiegata per trattare disturbi gastrointestinali, ed epatici. Da uno studio di Ahn et al. (2010) si evince che il curcumin inibisce l'adipogenesi. Il curcumin può avere effetti protettivi nella steatosi epatica incrementando il metabolismo epatico dei lipidi per attivazione di AMPK (*AMP-activated protein kinase*). Questo enzima infatti gioca un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo energetico epatico tanto che, mentre la sua disregolazione contribuisce allo sviluppo di steatosi epatica, la sua attivazione invece riveste un'azione favorevole (*Um et al., 2013*). Risulta anche che il curcumin inibisce l'accumulo di lipidi indotti da leptina attivando AMPK nelle cellule stellate del fegato (*Tang e Chen, 2010*);

5-riduce l'attività di enzimi epatici regolatori dei lipidi inclusi i FAS (*Fatty Acid Synthase*) e la glucosio-6-fosfato deidrogenasi (*Jang et al., 2008*);

6-inibisce MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) e PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor type-1);

7-induce l'espressione di adiponectina, principale composto antinfiammatorio secreto dagli adipociti;

8-ha azioni antiossidanti ed incrementa l'attività di enzimi citoprotettivi superossido-dismutasi (*Panahi et al., 2015*);

9-inibisce i livelli sierici della proteina C-reattiva (PCR). Questo effetto dipende dalla biodisponibilità dei curcuminoidi e dalla durata del trattamento (*Sahebkar, 2014*).

La PCR è una proteina infiammatoria di fase acuta sintetizzata dal fegato in risposta a fattori rilasciati da macrofagi e adipociti. È un importante marker dell'infiammazione dell'organismo, nelle malattie cardiovascolari e nella sindrome metabolica (*Yoneda et al., 2007*). Essa stimola l'aggregazione di particelle di lipoproteine a bassa densità (LDL) ed anche l'*uptake* di queste nei macrofagi, promuovendo la formazione di cellule schiumose. I macrofagi si trasformano in queste cellule cariche di grassi dopo aver fagocitato lipoproteine LDL ossidate. Si ha così un incremento del rischio di deposito della placca adiposa sulle pareti arteriose che favorisce il danno cardiovascolare;

10-ha effetti antiansiogeni in soggetti obesi (*Esmaily et al., 2015*).

Infiammazione e stress ossidativo sono fattori chiave nella patogenesi di neurotossicità e di alterazione dell'asse ipotalamo-pituitario-surrenalico che induce ansietà e depressione che entrano in giuoco nell'obesità; il curcumin contrasta tali effetti.

Formulazioni di curcumin a disponibilità aumentata per un possibile impiego clinico

L' introduzione in commercio di formulazioni di curcumina a biodisponibilità aumentata ha favorito il suo impiego clinico e la riduzione dei costi di trattamento. Fra le associazioni di utilizzo corrente risultano quella con piperina e fosfatidilserina, quella con acido alfa-lipoico ed epigallo-catechina-gallato.

Curcumin+Piperina+Fosfatidilserina

Nei pazienti con obesità viscerale, MetS e resistenza insulinica, sono state utilizzate formulazioni di curcumina fitosomiale in associazione con la piperina ed con il fosfolipide fosfatidilserina. Quest'ultime aumentano la biodisponibilità del curcumin.

La **Piperina** è presente in tutte le varietà di pepe ma risulta più abbondante nel pepe nero. Esso è ricco di tannini, amido e oleosine tra cui la piperina (principio attivo responsabile delle proprietà terapeutiche). Il pepe nero indiano è considerato di qualità superiore perché particolarmente ricco di piperina. Questa sostanza stimola la termogenesi ed è utile in caso di obesità e rallentamento metabolico; inoltre può ridurre lo stress ossidativo delle cellule indotto da una dieta ad elevato contenuto di grassi. La piperina incrementa la biodisponibilità del curcumin per inibizione degli enzimi epatici che partecipano al metabolismo dei farmaci. Inoltre ha azioni antibatterica, antiartritica, antitumorale, antidepressiva, di miglioramento delle funzioni vascolari e cognitive cerebrali (Aggarwal, 2011).

Anche la **Fosfatidilserina** aumenta la biodisponibilità del curcumin; inoltre determina la riduzione del cortisolo metabolicamente attivo nel fegato, nel tessuto adiposo e nel muscolo scheletrico con un effetto finale insulinosensibilizzante.

Curcumin + acido alfa-lipoico (ALA)

Il curcumin è stato associato ad acido alfa-lipoico nella sindrome metabolica. ALA è un potente antiossidante idro e liposolubile, presente in alimenti di origine vegetale ed animale (carni rosse, fegato) ed è utilizzato nel trattamento di neuropatie periferiche a varia eziologia (diabetica, compressiva, alcolica, infiammatoria e dismetabolica). È un cofattore dei numerosi enzimi che intervengono nella decarbossilazione ossidativa del piruvato e di altri chetoacidi e favorisce il ricircolo di vitamine e di antiossidanti in comparti lipidici ed acquosi. Inoltre inibisce l'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB.

Numerosi studi hanno documentato, sia nell' animale da esperimento che nell'uomo, un' azione insulinosensibilizzante, con riduzione dei livelli glicemici, ma anche ipolipemizzante con riduzione dello accumulo intraepaticario di trigliceridi (effetto antisteatosico) e un effetto antiobesità. È stato osservato che il trattamento con 800 mg/die di ALA per quattro mesi determina calo ponderale con riduzione della obesità viscerale (Carbonelli et al., 2010). L' azione antiobesità è attribuita alla stimolazione dell'AMP-kinasi sia a livello ipotalamico che nei tessuti periferici. Questi effetti sono in parte simili a quelli esercitati dalla metformina. Dai dati a disposizione si intravede l'utilità di ALA nel trattamento di obesità, steatosi epatica, pre-diabete e sindrome metabolica in associazione con curcumina.



Piper nigrum



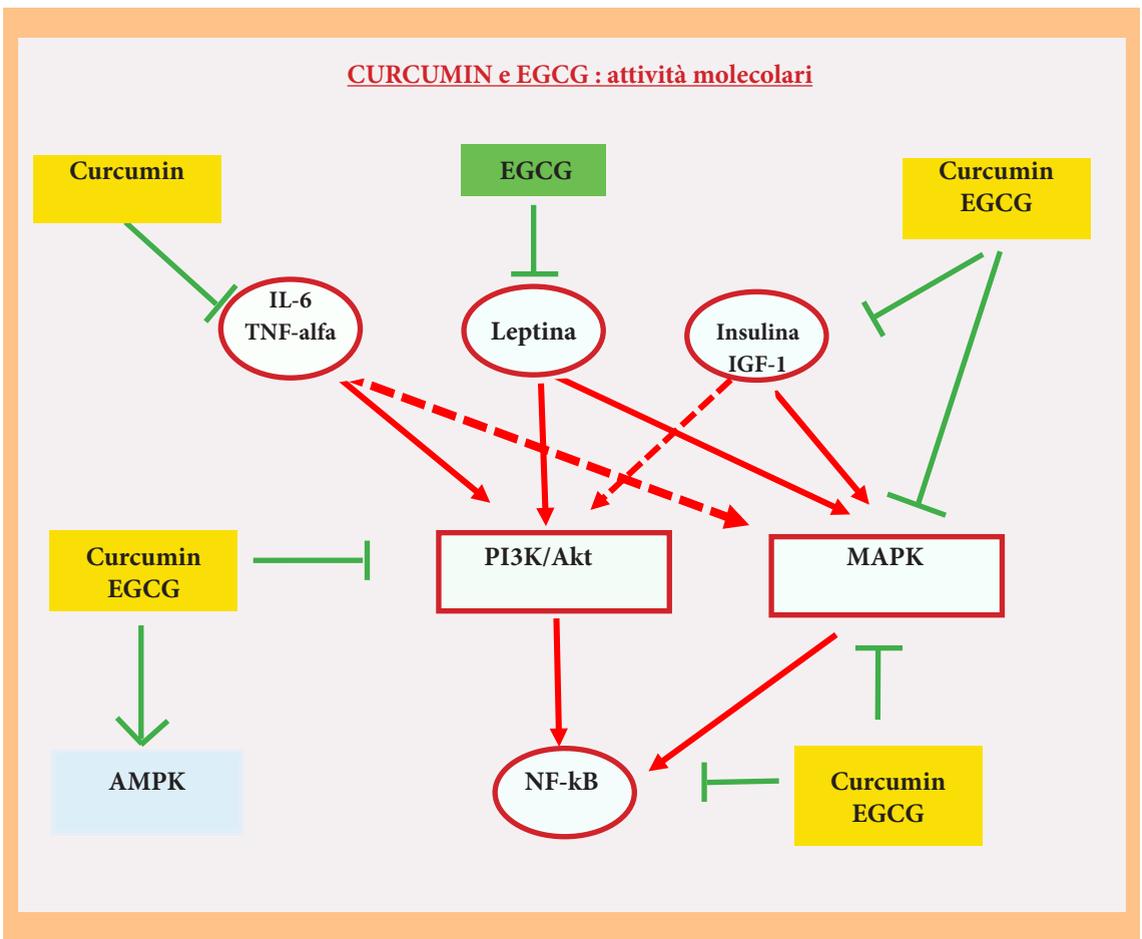
Tè verde: varietà Oolong

Curcumin ed Epigallocatechina-3-gallato (EGCG)

Il tè verde si distingue dal tè nero per la mancanza di fermentazione. È una fonte molto ricca di polifenoli e soprattutto di catechine costituite prevalentemente da epigallocatechina-gallato (EGCG) a cui sono attribuiti gli effetti salutari. Il tè verde (*varietà "oolong"* ricca di polifenoli) ha effetti antiobesità nei soggetti che consumano basse dosi di caffeina. La perdita di peso e di grasso addominale avviene lentamente nel tempo e risulta maggiore nei soggetti che seguono una dieta ipocalorica; si osserva anche una diminuzione della colesterolemia. Uno dei primi studi in merito è stato condotto da Chantre e Lairon nel 2002.

I meccanismi di azione responsabili degli effetti anti-obesità sono rappresentati da:

- a) aumento della termogenesi con spostamento del metabolismo cellulare verso il consumo di grassi;
 - b) diminuzione dell'assorbimento intestinale dei grassi per il legame delle particelle lipidiche con le catechine ed in particolare con EGCG, ma anche per aumento delle dimensioni molecolari delle micelle di lipidi con le catechine.
- EGCG e Curcumin hanno effetti sinergici che si manifestano con l'inibizione delle vie di segnale cellulare PI3K/Akt e di MAPK che si presentano iperregolate nell'obesità e che determinano l'attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B (*Chen, 2012*). Curcumin e EGCG inoltre attivano AMPK che interviene nel mantenimento dell'omeostasi cellulare energetica e quindi nel trattamento della MetS e del diabete tipo 2.



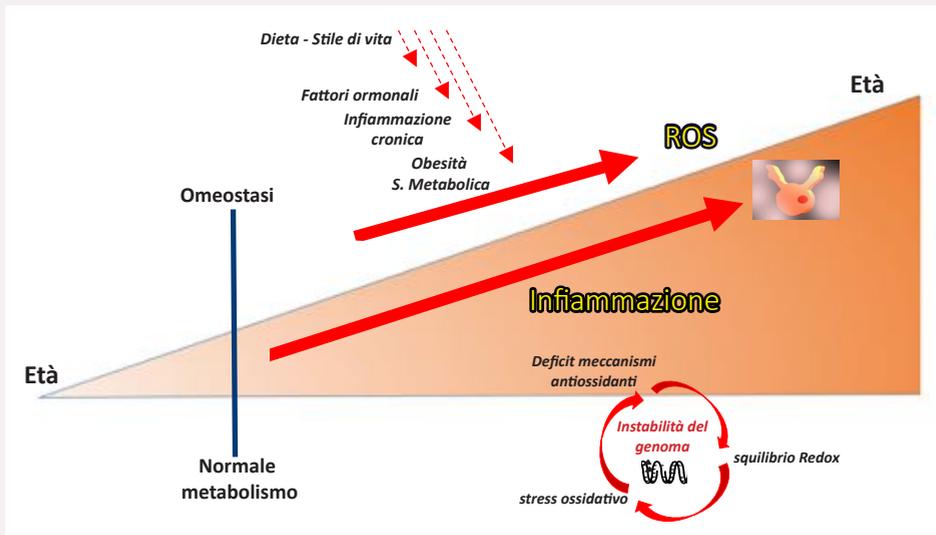


Curcuma e curcuminoidi nel carcinoma della prostata

Numerosi fattori sono implicati nella patogenesi del carcinoma della prostata (CaP), tuttavia gli elementi che li accomunano sono rappresentati dall'**infiammazione cronica** e dall'aumento dello **stress ossidativo cellulare** che possono determinare un' elevata espressione di citochine infiammatorie, di fattori di crescita e danni alle cellule prostatiche che possono andare incontro a mutazioni (De Nunzio et al., 2011). Se prendiamo in considerazione il **fattore età** risulta che, con il suo avanzare, si verifica un incremento dello stress ossidativo dovuto sia ai prodotti dei normali processi metabolici che all' esposizione a fattori esogeni ed a tossici ambientali. Contemporaneamente, con l' aumento dell' età, si ha la diminuzione delle difese cellulari antiossidanti e delle attività enzimatiche detossificanti dell' organismo. Anche i tessuti prostatici si modificano e passano da uno stato neutro ad una condizione pro-ossidante. Riguardo all'attività ormonale risulta che gli **ormoni androgeni** sono implicati nello stress ossidativo sia nelle condizioni di eccesso che nella condizione di deprivazione androgenica come accade nella terapia del CaP. Altri fattori quali l'**infiammazione prostatica cronica**, i **fattori dietetici**, lo **stile di vita**, le **patologie metaboliche** (sindrome metabolica, obesità) possono generare stress ossidativo con formazione di elevati livelli di radicali liberi. Infiammazione prostatica cronica, atrofia infiammatoria proliferativa (PIA), HG-PIN possono precedere e accompagnare il CaP e determinare incremento di ROS. Risulta peraltro che l' espressione degli enzimi antiossidanti è ridotta nei tessuti prostatici con HG-PIN e nei tessuti tumorali. Il livello di conoscenze ad oggi disponibili è insufficiente a stabilire con certezza il preciso ruolo di ROS/stress ossidativo nel CaP, anche se i dati attuali fanno pensare alla sua implicazione nella cancerogenesi prostatica ma anche nella progressione e nell' insorgenza di resistenza alla terapia. La produzione di ROS deriva da cellule infiammatorie attivate e/o dalla secrezione di citochine. Specie ossigeno reattive possono causare danni cellulari e genomici che, se presenti in notevole misura, contribuiscono alla cancerogenesi prostatica. L' organismo è protetto da elevati livelli di ROS e di stress ossidativo da sistemi di difesa cellulare fra cui gli enzimi antiossidanti di fase 2 (superossido-dismutasi SODs, catalasi, glutatione-perossidasi, perossiredossine) che sono regolati dal fattore di trascrizione Nrf2. Se lo stress ossidativo non è più controllato dai sistemi di difesa si determina l' inattivazione di Nrf2. Lo stress ossidativo risulta incrementato nelle condizioni di HG-PIN e nel CaP e, corrispondentemente, Nrf2 risulta epigeneticamente silente mentre si verifica l'attivazione di segnali

Fattori di rischio del carcinoma della prostata

- Età**: il CaP è una neoplasia multifattoriale la cui incidenza aumenta con l'incremento dell'età. E' molto frequente dopo i 70 anni e diviene evenienza comune sopra gli 80 anni;
- Etnia**: le popolazioni nera, afro-americana e caucasica presentano un rischio più elevato rispetto a quelle asiatiche. Il fenomeno è da attribuire al diverso rischio genetico, a fattori ambientali ed al differente stile di vita: infatti il rischio di CaP incrementa quando tali popolazioni emigrano nel Nord America;
- Familiarità**: la storia familiare positiva di carcinoma prostatico rappresenta un fattore di rischio. Variazioni genetiche appaiono influenzare l'incidenza della neoplasia;
- Fattori ormonali**: gli androgeni, pur essendo necessari per la normale crescita e lo sviluppo della prostata, risultano implicati nella cancerogenesi prostatica sia come iniziatori che come promotori. Inoltre gran parte dei pazienti a cui è diagnosticato un CaP risponde positivamente alla soppressione androgenica, almeno nella fase iniziale. Anche gli estrogeni hanno probabilmente un ruolo nell'iniziazione e progressione del CaP. E' stata dimostrata l'espressione di aromatasi nei tessuti tumorali prostatici (Ellem et al., 2004) e un incremento del rapporto estrogeni/androgeni nei soggetti anziani (Vermeulen et al., 2002);
- Infiammazione prostatica cronica** da agenti infettivi, reflusso di urina, fattori dietetici, etc;
- Fattori dietetici**: la dieta ipercalorica ricca di grassi animali e di zuccheri semplici e carente di frutta e verdure può influenzare la cancerogenesi prostatica e la progressione del CaP. Inoltre la dieta ricca di grassi saturi derivanti da carne, latte e latticini espone ad un rischio maggiore di CaP aggressivi (Allott et al., 2016). Al contrario la dieta moderatamente ipocalorica, ricca di vegetali e di alimenti con composti antiossidanti (curcumin, EGCG, resveratrolo, indolo-3-carbinolo, genisteina, quercetina, altri) svolge un'azione protettiva;
- Sindrome metabolica ed obesità**: CaP a maggiore aggressività si ritrovano in pazienti obesi;
- Stile di vita**: il fumo sembra contribuire alla progressione della neoplasia.



Condizioni che aumentano la produzione di ROS e lo stress ossidativo favorendo l'insorgenza e l'evoluitività del CaP

1-Alterazione dei meccanismi bioenergetici mitocondriali

I meccanismi bioenergetici mitocondriali rappresentano una delle maggiori fonti di produzione di radicali liberi (ROS). Il loro incremento e l'aumento dello stress ossidativo determinano mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA).

2-Iperregolazione di enzimi NOX (NADPH ossidasi)

NOX è una famiglia di enzimi, di cui il più conosciuto è NOX-2, la cui funzione è quella di catalizzare il passaggio degli elettroni attraverso la membrana cellulare. Gli elettroni, una volta all'esterno, reagiscono con l'ossigeno creando ROS. NOX sono iperespressi nelle cellule di CaP e contribuiscono alla crescita neoplastica catalizzando la produzione di superossidi.

3-Iperregolazione di Ciclossigenasi COX-2

Le ciclossigenasi COX-2 sono enzimi inducibili, a differenza delle COX-1 che sono espresse costitutivamente.

COX-2 sono iperesprese in numerosi tumori fra cui il carcinoma della prostata. Esse risultano incrementate anche nella lesione pre-neoplastica HG-PIN (High grade prostatic intraepithelial neoplasia). Questi enzimi partecipano alla biosintesi delle prostaglandine (PG) e, durante la loro attività, producono ROS e possono promuovere la crescita tumorale ed attivare vie di segnale che regolano la proliferazione, la migrazione, l'apoptosi e l'angiogenesi.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono potenziali chemiopreventivi, inibendo l'attività di questi enzimi.

In studi preclinici i FANS hanno dimostrato soppressione della crescita neoplastica ed effetti apoptotici nel CaP (Harris, 2009), ma la loro somministrazione è gravata da gastrolesività e cardiotoxicità.

4-Ipossia

L'ipossia cellulare è l'inevitabile conseguenza del CaP avanzato. In condizioni di ipossia si ha un incremento dei livelli di ROS, della proteina HIF-1-alfa ed attivazione di vie di segnale protooncogene incluse PI3/Akt e MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) che sono coinvolte nella progressione tumorale.

proto-oncogeni (PI3K/Akt e MAPK) ed iperregolazione dei fattori di trascrizione NF- κ B e AP-1. Questi ultimi regolano l'espressione di geni coinvolti nella proliferazione cellulare, nell'attività antiapoptotica, nella progressione, nelle metastasi e nell'angiogenesi. Di conseguenza i ROS, per accumulo di danni genetici ed epigenetici ed aumento del tasso di mutazioni cellulari, contribuiscono non solo alla trasformazione maligna, ma anche alla progressione della neoplasia e all'insorgenza di resistenza alle terapie nei pazienti con CaP. Lo stress ossidativo contribuisce alla progressione della neoplasia anche attivando metalloproteinasi della matrice e inducendo angiogenesi. Inoltre favorisce la comparsa di ormonoresistenza per aberrante attivazione del recettore androgenico (AR) in presenza di bassi livelli di androgeni.

Lo stress ossidativo come target terapeutico nel CaP

I fenomeni con cui lo stress ossidativo è implicato nel CaP risultano indubbiamente complessi considerando che la risposta ad essi rappresenta un bilanciamento fra vie di segnale coinvolte nella sopravvivenza cellulare

e quelle pro-apoptotiche. In questo contesto può accadere che un livello di ROS eccessivo e non controllato possa attivare una serie di vie di segnale pro-apoptotiche fra cui la *ER (Endoplasmic Reticulum)-stress* e disfunzione mitocondriale che portano a morte cellulare. Dal momento che le cellule neoplastiche presentano un più elevato livello di stress ossidativo rispetto alle cellule normali, esse risultano vulnerabili all'induzione di uno stress ossidativo acuto causato da agenti e fattori che generano ROS. In questa precisa condizione lo stress ossidativo, prodotto da vari agenti e numerose condizioni, può essere utilizzato come strategia terapeutica nel cancro della prostata.

Attuali conoscenze sulle attività antitumorali del curcumin e dei suoi analoghi nel CaP

Il curcumin ed i suoi analoghi sono agenti pleiotropici che possono interagire con una molteplicità di target molecolari importanti nella biologia del carcinoma prostatico che è caratterizzato da molteplici modificazioni molecolari. Essi interferiscono con lo stress ossidativo cellulare che riveste notevole importanza nello sviluppo e nella progressione del CaP il quale è caratterizzato da elevati livelli di radicali liberi a contenuto di ossigeno (ROS) ed altre specie reattive. Tali agenti chemiopreventivi hanno un doppio comportamento potendo essere anti-ossidanti e pro-ossidanti. Ciò dipende dalla struttura chimica, dalle dosi, dal contesto molecolare con il quale interagiscono ma anche dalla loro concentrazione. Lo stress ossidativo nel CaP contribuisce, come è stato detto precedentemente, alla trasformazione di cellule normali in precursori neoplastici incluso HGPIN, alla trasformazione maligna, all'invasività e alle metastasi. Di conseguenza sono in corso studi atti ad esplorare la possibilità di sfruttare le proprietà antiossidanti e pro-ossidanti del curcumin e degli analoghi sia nella prevenzione che nel trattamento del CaP. Il curcumin e gli analoghi inoltre inibiscono o modulano vie oncogene considerate essenziali nel CaP per la sopravvivenza cellulare, la proliferazione neoplastica e l'insorgenza di resistenza alle terapie. L'interferenza esercitata dal curcumin su queste vie ha determinato la morte delle cellule di CaP in vitro e l'inibizione della cancerogenesi in vivo.

Curcumin e analoghi: agenti antiossidanti e pro-ossidanti nel CaP

Curcumin e analoghi possiedono proprietà antiossidanti e pro-ossidanti.

Sulla base di quanto precedentemente esposto si può arrivare a comprendere come tali composti possono essere considerati agenti antitumorali.

-Curcumin e curcuminoidi come antiossidanti nel CaP

Curcumin e curcuminoidi sono agenti antiossidanti e questa loro proprietà può essere considerata alla base della loro attività chemiopreventiva come si desume da dati epidemiologici in studi di popolazione (*Gupta et al., 2012*). L'assunzione per lungo tempo di curcuma alimentare di buona qualità, con alta percentuale di curcuminoidi, avrebbe la capacità di contrastare l'incremento dello stress ossidativo che si verifica nei tessuti prostatici con l'avanzare dell'età e per condizioni fisiopatologiche (dieta, stili di vita, obesità, squilibri ormonali, infiammazione cronica). Due sono i principali meccanismi responsabili delle azioni antiossidanti del curcumin: a) un meccanismo non enzimatico o diretto; b) un meccanismo enzimatico o indiretto.

Il *meccanismo non enzimatico o diretto* si identifica nell'attività *scavenger* del curcumin e dei curcuminoidi. Tali composti si dimostrano *scavenger* dei radicali liberi a contenuto di ossigeno (ROS), inclusi radicali idrossilici, superossidi, ossigeno singoletto e radicali perossilici. Per espletare un'attività antiossidante risulta necessaria la presenza di uno o più gruppi fenolico-idrossilico. L'azione antiossidante favorisce l'equilibrio dello stato ossido-riduttivo (*redox*) nelle cellule ed inibisce le cellule tumorali.

Il *meccanismo enzimatico indiretto* (con cui il curcumin manifesta l'attività antiossidante) coinvolge il fattore di trascrizione Nrf2. Esso è il regolatore principale del sistema di difesa antiossidante che regola l'espressione di proteine citoprotettive della fase 2 adibite alla detossificazione. L'attività antiossidante si manifesta non solo con l'induzione di enzimi citoprotettivi di fase 2 (glutathione-transferasi, chinone ossidoriduttasi, eme-ossigenasi, glutammato-cisteina-ligasi, glutathione-perossidasi, superossido-dismutasi) ma anche con il ripristino della funzione di Nrf2 che, nel CaP in progressione, è epigeneticamente silente. Su queste basi è possibile pensare che un corretto stile di vita e un'ideale alimentazione quale quella offerta dalla dieta mediterranea, ricca di polifenoli antiossidanti, e allargata alle tradizioni culinarie asiatiche, e quindi ricca di curcuma, altre spezie, tè verde, soia, etc., giochino un importante ruolo preventivo nel carcinoma della prostata.

-Curcumin e analoghi come pro-ossidanti nel CaP

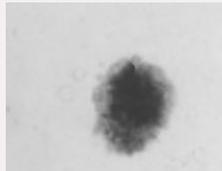
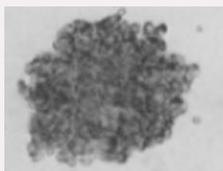
Il curcumin e numerosi analoghi manifestano la loro azione antitumorale nel CaP anche come pro-ossidanti. Questo fenomeno, apparentemente contraddittorio, può trovare una spiegazione nel fatto che le cellule tumorali di CaP, a differenza delle cellule normali, sono caratterizzate da più alti livelli di ROS che vengono utilizzati per la sopravvivenza, la proliferazione cellulare e la progressione tumorale. Le cellule tumorali, tuttavia, sono molto più sensibili delle cellule normali a repentine elevazioni dei livelli di ROS che quando si manifestano possono determinare la morte delle cellule neoplastiche. Un fenomeno analogo è stato osservato per la vitamina C (ac. ascorbico) che agisce come antiossidante ma inibisce il CaP anche grazie alla produzione di perossido di idrogeno che danneggia le cellule tumorali generando radicali liberi (Lin et al., 2015). Il curcumin e gli analoghi potrebbero agire determinando la morte delle cellule tumorali in combinazione con l'attività dei mitocondri nella produzione di specie ossigeno reattive. Questo fenomeno non sorprende considerando che i mitocondri rappresentano la sorgente primaria di ROS e che nelle cellule di CaP è presente un alto contenuto di mitocondri che è associato con la progressione neoplastica (Grupp et al., 2013). Un'importante conseguenza dell'induzione di ROS da parte del curcumin e dei suoi analoghi è la selettiva disregolazione di proteine che sono implicate nella tumorigenesi e nella progressione del CaP. È stato osservato, in numerose linee cellulari di CaP ormonodipendenti ed ormonorefrattari, che analoghi del curcumin, quali il Ca27, riducono la regolazione dell'espressione del recettore androgenico (AR), la cui iperregolazione è implicata nello sviluppo e nella progressione del CaP attraverso la generazione di ROS (Fajardo et al., 2012). Altri analoghi del curcumin quali ad esempio WZ35 inducono apoptosi in cellule di CaP con potenza decisamente superiore a quella della curcumina e questo fenomeno è attribuito ad incremento significativo di ROS intracellulari. A riprova di ciò N-acetilcisteina, che è uno *scavenger* dei ROS, inibisce la formazione dei radicali ossigenoreattivi intracellulari causati dall'analogo del curcumin. L'azione apoptotica dei ROS, indotta da WZ35 in cellule tumorali prostatiche, DU145 e PC-3, è attribuita all'attivazione di numerose cascate apoptotiche, inclusa la via di segnale ROS-ER-stress (via apoptotica delle cellule tumorali attraverso il reticolo endoplasmatico) che determinano l'arresto del ciclo cellulare. Altri analoghi monocarbonio del curcumin quali B19, B63, B82 hanno dimostrato le stesse attività antitumorali (Zhang et al., 2015). In conclusione numerose evidenze sostengono l'ipotesi che il curcumin ed i suoi analoghi possano agire come antitumorali nel CaP sebbene con meccanismi contrapposti, anti e pro-ossidanti, e tali meccanismi possono essere utili nelle strategie preventive e terapeutiche del CaP.

Curcumin e analoghi inibiscono o modulano target molecolari e vie di segnale rilevanti nel CaP

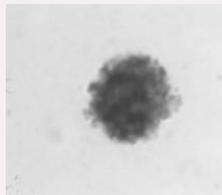
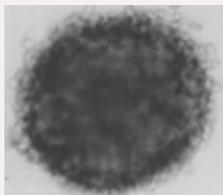
Numerosi sono i target molecolari regolati dal curcumin che possono spiegare le azioni antineoplastiche della molecola. Essi comprendono fattori di trascrizione, citochine infiammatorie, fattori di crescita, enzimi, chinasi, recettori, molecole di adesione, geni apoptotici, regolatori dell'angiogenesi ed altre molecole. Alcuni di essi sono sicuramente rilevanti tanto che il curcumin è in grado di ridurre la proliferazione di linee cellulari prostatiche androgeno-dipendenti (LNCaP) e indipendenti (DU145). Fra le attività target si riconoscono:

- a) la diminuzione dell'espressione ed attivazione del recettore androgenico (AR)**, della sua attività trascrizionale e di cofattori AR-correlati quali i fattori di trascrizione AP-1 ed NF- κ B e la proteina CBP (*Creb-binding protein*), importante coregolatore che interagendo con AR riveste un ruolo chiave nella interferenza fra AR e cofattori AR correlati (Nahamura et al., 2002; Aggarwal, 2008).
- L'azione modulatrice del recettore estrogenico beta (ES β)** che può contrastare la progressione del CaP (Piccolella et al., 2014);
- b) l'inibizione della proliferazione cellulare** per inibizione del fattore di trascrizione AP-1 e dei fattori di crescita EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) e HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*);
- c) l'inibizione del ciclo cellulare**: il curcumin riduce la regolazione di ciclina D1 che è iperespressa nel CaP ed è necessaria per la progressione del ciclo. Inoltre attiva il fattore di trascrizione p53, soppressore tumorale che regola il ciclo cellulare (Shankar e Srivastava, 2007);
- d) la modulazione della via di segnale Wnt/Beta-catenina** che è un elemento chiave nello sviluppo del CaP;
- e) l'inibizione della proliferazione e sopravvivenza cellulare** per inibizione dell'attivazione di Akt (via di segnale PI3/Akt) e di MAPK;
- f) l'inibizione della regolazione di proteine antiapoptotiche** (Bcl-xl, survivina, etc.) che hanno un ruolo nella sopravvivenza cellulare e nella resistenza al trattamento;

ATTIVITA' DEL CURCUMIN SU LINEE CELLULARI DI CARCINOMA PROSTATICO



Cellule di CaP differenziato prima e dopo esposizione al Curcumin.



Cellule di CaP indifferenziato prima e dopo esposizione al Curcumin

(per gentile concessione del Dr. JS Rhim In: *Nahamura et al. Int J Oncol 2002;2:825-830.*)

g) l' inibizione di proteine infiammatorie:

- inibizione dell'attivazione del fattore NF- κ B che è costitutivamente attivato nel CaP;
- inibizione dell'espressione delle ciclossigenasi COX-2 che sono iperregolate nell'atrofia infiammatoria proliferativa (PIA), nell'HG-PIN (*Prostate Intraepithelial Neoplasia*) e nei CaP di alto grado;
- inibizione delle citochine infiammatorie TNF-alfa e delle interleuchine (IL-1, IL-6). IL-6 promuove la sopravvivenza e la proliferazione di molti tumori per fosforilazione di STAT3 (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) che è inibito dal curcumin;
- inibizione delle citochine proinfiammatorie CXCL1 e 2 che sono controllate da NF- κ B e sono coinvolte nella crescita e nella metastatizzazione (*Killian, 2012*);

h) l' inibizione dell' angiogenesi per inibizione dell'espressione di VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*);

i) l' inibizione delle molecole di adesione-invasione per inibizione dell'espressione di proteine quali MMP9 (metalloproteinasi della matrice) che è stimolata da FGF2 (*Fibroblast Growth Factor 2*) a sua volta implicato nella proliferazione e migrazione di cellule LNCaP;

l) l' inibizione dell'attività metastatica per inibizione dell'espressione di CXCR4 (*CXC chemochine receptor type 4*), proteina utilizzata dal CaP per metastatizzare alle ossa. Il curcumin inibisce anche RANKL (*Receptor activator of Nuclear factor kappa-B ligand*) membro della superfamiglia del TNF che determina osteoclastogenesi e riassorbimento osseo per attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B;

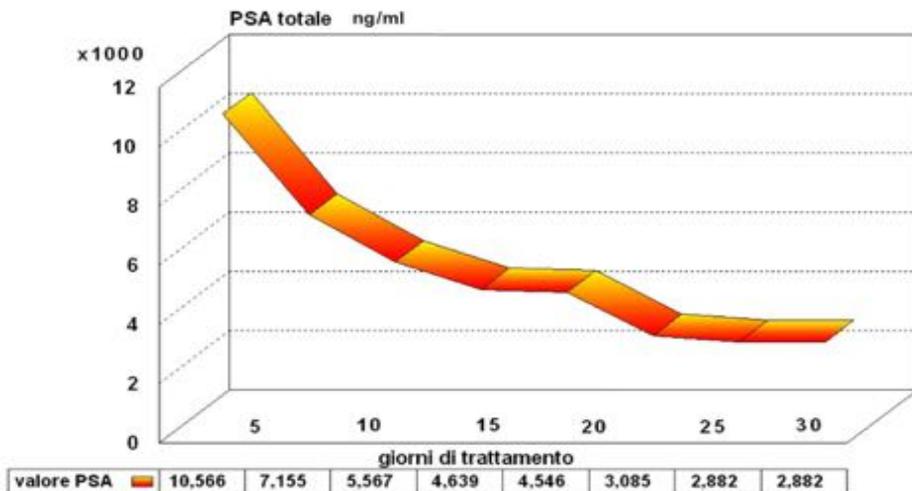
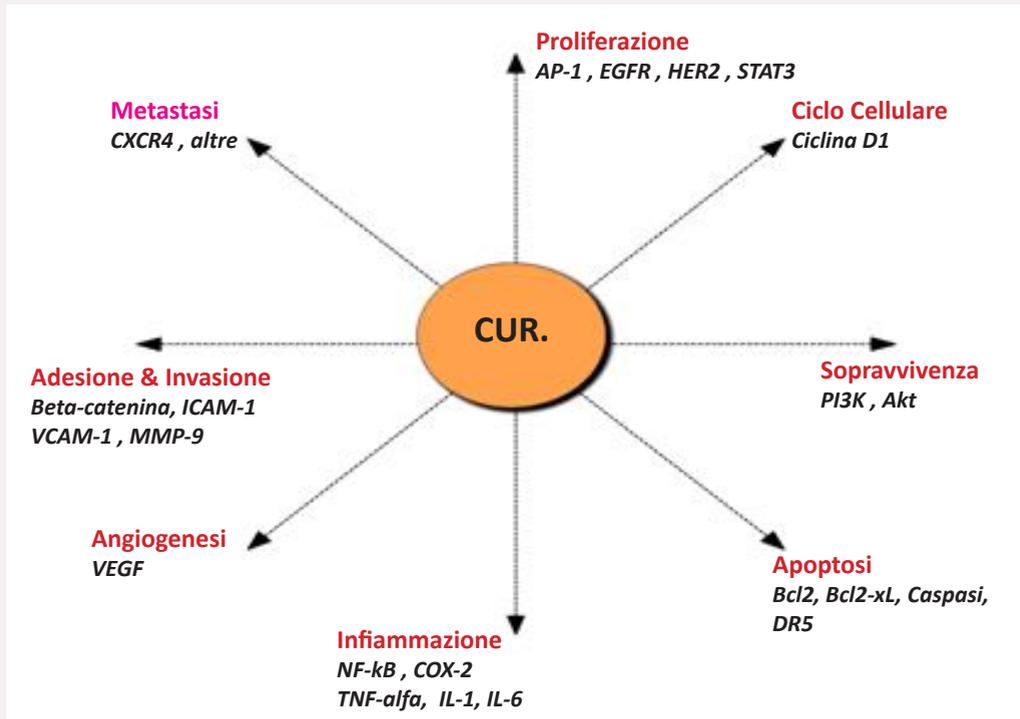
m) la diminuzione della regolazione di microRNA con azioni oncogene e la iperregolazione di miRNA con azioni oncosoppressive (*Gupta et al., 2013*).

Fra tutte le molecole elencate l'inibizione del fattore di trascrizione NF- κ B riveste notevole importanza. In quanto collegata all'ormonoresistenza che è associata ad iperespressione del segnale AR, di Bcl-2, di EGFR, di ciclina D1 e delle ciclossigenasi COX-2 tutte attivate da NF- κ B.

Curcuma, curcumin e analoghi: agenti chemiopreventivi e terapeutici nel CAP

Le molteplici attività molecolari dei composti attivi del Turmeric sono oggetto di studio per il loro utilizzo nel CaP. Studi epidemiologici dimostrano che in India, dove vi è un consumo giornaliero di curcuma, l'incidenza del CaP è pari al 5% di quella riportata per gli Stati Uniti (*Aggarwal, 2008*). Questo dato fa pensare come le abitudini alimentari in cui si fa uso di cibi ricchi di antiossidanti, compresa la curcuma, possano interferire con la comparsa del CaP. Anche l'adozione della dieta mediterranea può risultare utile a questo scopo. Oltre alle possibili attività chemiopreventive il curcumin ha potenzialità terapeutiche, come si è potuto osservare in casi di CaP avanzato divenuto ormonorefrattario e trattati favorevolmente con questo composto. Alte dosi del composto (fino a 10 g/die) hanno talora dato risposte cliniche sorprendenti, anche se temporanee, con riduzione del PSA, miglioramento dello stato generale e remissione della sintomatologia dolorosa. Questi risultati sono un punto di partenza per la ricerca di analoghi più attivi e con maggior biodisponibilità.

CURCUMIN: TARGET MOLECOLARI NEL CaP



Caso Clinico n.1 - Pz. di 66 a. affetto da carcinoma prostatico metastatico ormonorefrattario in fase preterminale con PSA=10.566 ng/ml. Il trattamento con Curcumin C3 complex alla dose di 10 g/die ha determinato l'abbattimento dei valori a 2882 ng/ml nel giro di 30 giorni con notevole miglioramento della sintomatologia.

BM - 76 a.
CaP ormonorefrattario con metastasi scheletriche

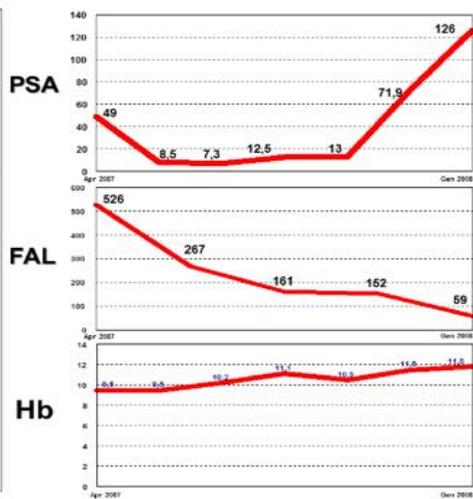
Es.Istol.:
 -Adenocarcinoma Gleason 3+4
 -diagnosi luglio 2005
 -ormonorefrattario dopo 20 mesi di terapia

Terapia
 Curcumin (C3-complex® Sabinsa) - 10 gr/die per os

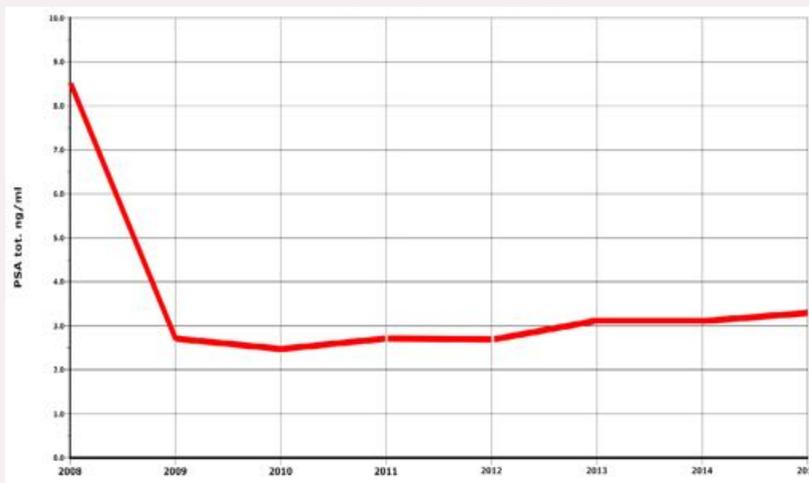
Periodo di trattamento
 Aprile 2007 – Gennaio 2008

Tempo a progressione:
 10 mesi
Sopravvivenza dall'inizio della terapia con Curcumin
 17 mesi

Sopravvivenza totale
 37 mesi



Caso Clinico n.2 - Pz. di 76 a. affetto da carcinoma prostatico Gleason score = 3+4 metastatico ormonorefrattario in fase pre-terminale. Il paziente è stato trattato con Curcumin C3 complex (10 g/die) dopo aver sospeso la terapia ormonale. Ha ottenuto un miglioramento clinico con riduzione del PSA, della fosfatasi alcalina ed un aumento della Hb. Il tempo a progressione è pari a 10 mesi con sopravvivenza globale di 17 mesi dall'inizio della terapia con curcumin.



Caso Clinico n.3 - Pz. di 82 a. affetto da carcinoma prostatico Gleason score = 4+4 in trattamento con Curcumin C3 complex® (7 g/die). Determinazioni del PSA dal 2008 al 2015.



Caso Clinico n.4 - Pz. di 80 a. affetto da carcinoma prostatico indolente Gleason score 4+4. Il paziente è stato trattato con Curcumin C3 complex (7 g/die). E' stato seguito per tre anni mantenendo un quadro di stazionarietà.

La Curcuma in miscele di erbe con effetti sinergici nel CaP

La Curcuma è stata associata ad altre erbe contenenti fitocomposti che agiscono in modo sinergico al curcumin e con meccanismi simili a quelli dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). I trattamenti rivolti a ridurre l'infiammazione cronica possono infatti rallentare la crescita di neoplasie maligne, fra cui il CaP. Fra le varie formulazioni Zyflamend®, miscela creata da Paul Schulick, contiene dieci differenti erbe le cui componenti attive hanno azione antinfiammatoria ed antiossidante sinergica:

Curcuma longa (*curcumin*), Rosmarinus officinalis (*acido carnosico, carnosolo*), Zingiber officinale (*gingerolo, paradolo*), Ocimum sanctum (*acido ursolico, eugenolo, apigenina*), Camellia sinensis (*catechine del tè verde:EGCG*), Polygonum cuspidatum (*resveratrolo*), Coptis chinensis (*berberina*), Berberis vulgaris (*berberina*), Origanum vulgare (*ac. fenolici, flavonoidi*), Scutellaria baicalensis (*apigenina, baicaleina, vagonina*).

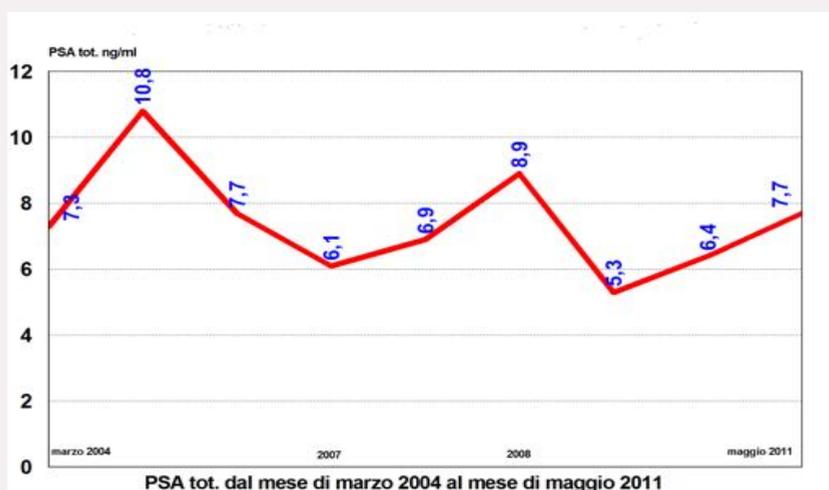
Alla miscela sono attribuite numerose azioni come riportato da Bemis (2005), Sandur (2007), Capodice (2009), Huang (2011), Yan (2012):

- inibizione dell'attività ed espressione di ciclossigenasi COX-2 e dell'attività COX-1;
- riduzione delle prostaglandine E2 (PGE2) e del trombossano che sono determinanti nel processo infiammatorio;
- inibizione dell'attività di lipossigenasi LOX-5 e LOX-12;
- inibizione dell'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB e dell'osteoclastogenesi indotta da RANKL (*Receptor Activator Nuclear factor-KappaB*);
- inibizione dell'espressione del gene antiapoptotico Bcl-2 ed induzione dell'apoptosi di cellule di CaP per aumento dell'attività delle caspasi;
- inibizione della fosforilazione di STAT3 (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) in cellule LNCaP;
- inibizione della proliferazione di cellule tumorali prostatiche (LNCaP, PC3) per azione del soppressore tumorale 13-S-HODE (*acido13-idrossioctadecadienoico*)(R.A. Newman, Anderson Cancer Center-Houston);
- inibizione di IGF-IR (*Insulin-like Growth Factor Receptor*) e riduzione dell'espressione del recettore androgenico AR;
- potenziamento degli effetti citotossici di chemioterapici (gemcitabina, taxol, doxorubicina);
- azione sinergica con bicalutamide con inibizione della crescita neoplastica.

Miscela polierbe (Zyflamend®): composizione e dosi per capsula

<i>Curcuma longa</i>	55 mg
<i>Rosmarinus officinalis</i>	75 mg
<i>Zingiber officinale</i>	50 mg
<i>Ocimum sanctum</i>	50 mg
<i>Camellia sinensis</i>	50 mg
<i>Polygonum cuspidatum</i>	40 mg
<i>Coptis chinensis</i>	40 mg
<i>Berberis vulgaris</i>	20 mg
<i>Origanum vulgare</i>	20 mg
<i>Scutellaria baicalensis</i>	10 mg

In modelli animali Zyflamend® ha dimostrato l'inibizione della crescita di CaP ormonodipendenti e ormonorefrattari e la riduzione dell'espressione dell'antigene prostatico specifico (PSA) e della proteina C-reattiva. Uno studio clinico condotto da Katz ha messo in evidenza che Zyflamend® rallenta la crescita di linee cellulari di CaP e può invertire la condizione pretumorale di HG-PIN (*Rafailov et al., 2007*). Inoltre viene dimostrata la diminuzione di marcatori di infiammazione COX-2 ed NF-kB e del PSA. La miscela polierbe, oltre a possedere attività antinfiammatoria e antitumorale, riveste un'azione protettiva sull'apparato cardiovascolare ed osteoarticolare ma anche nell'infiammazione cronica in presenza di obesità addominale in quanto Zyflamend® inibisce i mediatori pro-infiammatori, l'induzione di aromatasi e l'attivazione di Akt e NF-kB. L'urologo Aaron Katz ha riportato i primi incoraggianti risultati ottenuti con uno specifico protocollo olistico in pazienti con CaP in sorveglianza attiva (AHS=Active Holistic Surveillance) per CaP "indolenti" a rischio basso o intermedio (*stadio clinico T1c, PSA < 20 ng/ml, Gleason score 3+3, 3+4, 4+3, volume tumorale > 50% e tempo di raddoppiamento del PSA superiore ad un anno*) seguiti con RM. Il protocollo AHS prevede raccomandazioni dietetiche (dieta antinfiammatoria), attività fisica quotidiana e la somministrazione giornaliera di vitamina D3, omega-3, Zyflamend®, multivitaminici. Viene suggerita anche la somministrazione di licopene e di un estratto fungino giapponese denominato AHCC (*Katz et al., 2016; Berg et al., 2016*).



Caso clinico n.5 - Pz. di 76 a. affetto da carcinoma prostatico Gleason score= 4+3 indolente. E' stato trattato con Zyflamend®(3 cp/die) e seguito per 7 anni mantenendo un quadro di stazionarietà. Nel grafico sono indicati i valori del PSA dal 2004 al 2011.

AHS: Raccomandazioni dietetiche

- Eliminazione di carne rossa e derivati
- Consumo di vegetali freschi (spinaci, cavoli, broccoli)
- Consumo di pesce o carne bianca
- Semi di lino 1-2 cucchiaini al dì
- Ridotto consumo di latte e latticini ad eccezione dello yogurt
- Ridotto consumo di carboidrati semplici (zucchero)
- Latte di soia al posto del latte vaccino
- Consumo di pasta integrale
- 1-2 tazze di tè verde al dì
- 1 bicchiere di vino rosso a cena due, tre volte alla settimana

Curcumin in associazione con antiandrogeni (Bicalutamide e Flutamide)

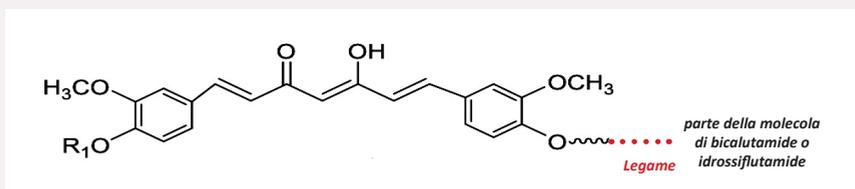
Il Curcumin agisce in modo sinergico con la terapia ormonosoppressiva. Secondo Shah et al. (2012) il composto contrasta la proliferazione e la crescita neoplastica AR-dipendente e l'insorgenza di ormonoresistenza sopprimendo l'attività di CBP/P300, due noti attivatori del recettore nucleare AR che risultano iperespressi nei CaP più aggressivi. Tali attivatori, in quanto responsabili della riattivazione del recettore androgenico, rappresentano un possibile meccanismo di androgenoindipendenza del CaP.

L'associazione curcumin-ormonoterapia potrebbe ritardare tale fenomeno. Li et al. (2015) hanno dimostrato che il curcumin inibisce la crescita di CaP androgenoindipendenti ed ha azione sinergica con bicalutamide; tale attività è stata osservata anche con l'associazione Zyflamend®-Bicalutamide (Yan et al., 2012).

Alcuni analoghi del curcumin dimostrano una potente attività anti-AR sia in linee cellulari LNCaP (androgenodipendenti) che PC-3 (androgenoindipendenti), addirittura superiore a quella di idrossiflutamide (metabolita attivo della flutamide). Secondo Shi et al. (2012) un possibile approccio alla terapia del CaP può essere offerto dallo sviluppo di molecole di curcumin modificate coniugate con gli antiandrogeni bicalutamide o flutamide (Fig.).

Curcumin come chemiosensibilizzante e radiosensibilizzante

Il curcumin, se somministrato in combinazione con taxani, può incrementarne l'attività e ritardare la comparsa di resistenza alla terapia nel CaP ormonorefrattario (Cabrespine-Faugeras et al., 2010). In pazienti con CaP metastatico ormonoresistente la contemporanea somministrazione di curcumin in forma fitosomiale con aggiunta di piperina (6 cp/die di Lipicur® - una ogni ora durante l'infusione del chemioterapico) e docetaxel ha dimostrato un potenziamento dell'attività antiblastica del chemioterapico per azione chemiosensibilizzante del curcumin come riportato dal Dr. Di Piero (Fitoterapici e Nutraceutici in Oncologia - Convegno LILT Prato, 28 febbraio 2015). L'attività chemiosensibilizzante della curcumina è da riferire alla sua azione antagonista della glicoproteina-P (gp-P) in cellule tumorali. Queste, divenendo MDR+ (Multi Drug Resistance positive), a causa della selezione esercitata dal trattamento chemioterapico acquisiscono la capacità di estrudere dal proprio interno il composto ad azione citotossica per azione genica ed in particolare per azione di un gene della resistenza multipla (MDR1) che codifica per azione della glicoproteina-P.



Analogo del curcumin coniugato con parte della molecola di un antiandrogeno (Bicalutamide o Flutamide) (da Shi et al., 2012)

L' estrusione è descritta per chemioterapici quali doxorubicina, paclitaxel, cisplatino, celecoxib, tamoxifene ed altri (Goel e Aggarwal, 2010; Di Pierro, 2014).

Il curcumin ha dimostrato un effetto sinergico con paclitaxel quando è complessato con PCDT (poli Beta-ciclodestrina triazina) (Boztas et al., 2013). Inoltre curcumin-beta-ciclodestrina dimostra maggior efficacia terapeutica su cellule di carcinoma prostatico rispetto alla molecola non complessata (Yallapu et al., 2010). Il curcumin presenta anche un effetto radiosensibilizzante e, se somministrato nei pazienti in radioterapia per CaP, induce una migliore risposta terapeutica determinando apoptosi per attivazione di caspasi-9 (Chendil et al., 2004). Inoltre potenzia gli effetti antitumorali della radioterapia inibendo NF-kB ed i prodotti genici regolati da questo fattore di trascrizione con inibizione della proliferazione e dell'angiogenesi (Majeed e Majeed, 2015). Anche altri fitocomposti come genisteina e resveratrolo incrementano la risposta terapeutica alla radioterapia nel CaP (Palacios et al., 2013).

Curcumin nella prevenzione della tossicità da chemio e radioterapia

Il curcumin protegge organi quali il fegato, i reni, il cuore, la mucosa orale dalla tossicità causata da chemio e radioterapia. L' azione protettiva appare legata alla capacità della molecola di indurre l' espressione di enzimi antiossidanti (Majeed e Majeed, 2015). L' associazione con estratto di cranberry (Vaccinium macrocarpon) ricco di proantocianidine riduce il rischio di infezione urinaria e di LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) nei soggetti sottoposti a radioterapia per CaP (Bonetta e Di Pierro, 2012).

Il curcumin è stato anche utilizzato per uso topico per la prevenzione ed il trattamento delle mucositi orali da chemioterapia. A questo proposito è stata impiegata una tintura di Curcumin C3 complex®, turmeric e ginger disciolti in glicerina ed alcol allo 0,4%. Dieci gocce di questa formulazione aggiunte a 50 ml di acqua sono applicate due volte al giorno in aggiunta a sciacqui con clorexidina 0,2% per trenta secondi da eseguire anch' essa due volte al giorno. I benefici dell'utilizzo della tintura di curcumin sono attribuiti all'inibizione del fattore di trascrizione NF-kB ed all' attività antibatterica della curcumina (Elad et al., 2013).

Conclusioni

1-Il carcinoma della prostata può essere considerato un candidato ideale per misure di chemioprevenzione dietetica e farmacologica data la sua alta incidenza, la lunga latenza, l' ormono-dipendenza e la possibilità di identificare lesioni preneoplastiche, potenziali precursori della neoplasia, quali HG-PIN;

2-il consumo di Curcuma alimentare e di altre spezie ha la potenzialità di ridurre il rischio di CaP soprattutto se associato al regolare consumo di altri composti ricchi di polifenoli, da abbinare ad una dieta antinfiammatoria (dieta mediterranea), al controllo del peso e ad una moderata attività fisica giornaliera. Ciò è da attribuire alle attività antiossidanti, antinfiammatorie ed alla inibizione di vie di segnale pro-neoplastiche dei polifenoli;

3-il curcumin potrebbe essere utilizzato a scopo preventivo in presenza di infiammazione prostatica cronica e/o lesioni preneoplastiche, ma anche nei casi con carcinomi prostatici di basso grado, indolenti, in età più avanzata e per prevenire l'evoluzione della neoplasia, la comparsa di ormonoresistenza e l'insorgenza di metastasi scheletriche;

4-il curcumin, quale unico presidio terapeutico, ha dimostrato, ad alte dosi, attività antineoplastica ed il miglioramento clinico in pazienti con CaP metastatico. La migliore risposta, anche se temporanea, si è ottenuta nei carcinomi con Gleason score elevato. La limitazione più importante al suo impiego è data dalla scarsa biodisponibilità del composto e dalla necessità di utilizzarne alte dosi. E' quindi necessario identificare molecole che ne migliorino la biodisponibilità ed il profilo terapeutico;

5-il curcumin potrebbe essere impiegato in associazione con farmaci antiandrogeni per un' azione sinergica e ritardare l'insorgenza di ormonoresistenza;

6-il curcumin potrebbe essere utilizzato come chemiosensibilizzante, radiosensibilizzante e nella prevenzione della tossicità da chemio e radioterapia, ma anche per ritardare la resistenza alla chemioterapia.



Curcuma e curcuminoidi nelle IVU, nelle prostatiti e nella Iperplasia prostatica benigna

Curcuma nelle infezioni delle vie urinarie (IVU)

Nella medicina Ayurvedica estratti di piante sono impiegati per la terapia delle **infezioni delle vie urinarie (IVU)** e di altre malattie infettive. La *Curcuma longa* ha dimostrato prevenire le infezioni da *E.coli* tanto che in uno studio di Purshotam Kaushik (2003) si sostiene che la curcuma potrebbe essere utilizzata come farmaco antimicrobico al pari di farmaci antibiotici quali la pefloxacina. L'area di inibizione su piastra ottenuta da un estratto alcolico di rizoma di *Curcuma longa* risulta infatti paragonabile con la zona di inibizione causata dall'antibiotico.

I migliori estratti di curcuma sono quelli che contengono una percentuale media di composto attivo (curcumin) compresa fra il 6,5 ed il 7%. Gupta et al. (2015) riportano attività antimicrobica in vitro dell'estratto di rizoma di Turmeric nei confronti dello *Stafilococco aureo*. Anche in uno studio di Tyagi et al. (2015) il curcumin ha dimostrato possedere una potente attività antibatterica su germi gram positivi (*stafilococco aureo* ed *enterococco fecale*) e gram negativi (*E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*).

Essa è dovuta alla permeabilizzazione e al danno della membrana batterica esercitate dal composto. Occorre comunque considerare che il curcumin determina un danno di membrana solo a concentrazioni relativamente alte. Da una ricerca di Moghadamtousi et al. (2014) si evince come il curcumin ha attività sinergica con ampicillina, oxacillina, norfloxacin. Inoltre la curcumina, in quanto antagonista della glicoproteina-P, aumenta la biodisponibilità orale di farmaci come la norfloxacin.

Curcumin nelle Prostatiti e nella Iperplasia prostatica benigna

Il curcumin è in grado di determinare benefici effetti età - correlati su vari organi incluso la prostata. Tuttavia se passiamo a considerare le attività della curcumina nelle **prostatiti** e nella **iperplasia prostatica benigna (IPB)** non vi sono molti studi clinici in cui si utilizza questo composto come unico presidio. Generalmente gli studi sono effettuati con una miscela di composti che hanno azione antinfiammatoria e decongestionante.

In recenti lavori sperimentali risulta che il curcumin è efficace nelle prostatiti croniche non batteriche. Il meccanismo d'azione può essere attribuito al decremento delle citochine pro-infiammatorie IL-8 e TNF-alfa nel sangue e nei tessuti e ad inibizione delle ciclossigenasi COX-2 (Zhang et al., 2010); In studi sperimentali il curcumin riduce il peso ed il volume della ghiandola prostatica tanto che Kim et al. (2015) sostengono la sua utilità nel trattamento dell'IPB.

Sempre da studi sperimentali risulta che il curcumin può inibire gli effetti degli androgeni sulla ghiandola prostatica. Il composto inibisce l'espressione di VEGF, TGF-beta1, IGF-1 nel tessuto prostatico con riduzione della crescita prostatica iperplastica. Il curcumin infatti contrasta l'attività angiogenetica di VEGF, l'incremento della matrice stromale extracellulare ed i segnali infiammatori attribuibili a TGF-beta ed infine l'incremento del volume prostatico e dei sintomi del basso apparato urinario (LUTS= *Lower Urinary Tract Symptoms*) a cui partecipa IGF.

Secondo Kim (2013) citochine pro-infiammatorie secrete da macrofagi in presenza di infiammazione prostatica stimolano la crescita prostatica iperplastica per iperregolazione di HIF-1 alfa (*Hypoxia-inducible factor 1 alfa*). Il curcumin inibisce tale fattore.

La somministrazione di curcumin Meriva® in pazienti con IPB riduce i sintomi dell'affezione. Alla dose di 500 mg due volte/die Ledda et al. (2012) hanno osservato una diminuzione degli episodi di IVU e di ritenzione urinaria. Anche l'associazione curcumin-mirtillo rosso americano, in cui sono presenti elevate concentrazioni di antiossidanti inclusi composti fenolici e antocianine con proprietà antibatteriche e antinfiammatorie, può determinare un miglioramento dei LUTS da IPB.

L'associazione inoltre può migliorare l'insulinoresistenza, la dislipidemia, l'iperglicemia, lo stress ossidativo nei soggetti con MetS (Vidlar et al., 2016; Kowalska e Olejnik, 2016; Benelli e Gavazzi, 2016).

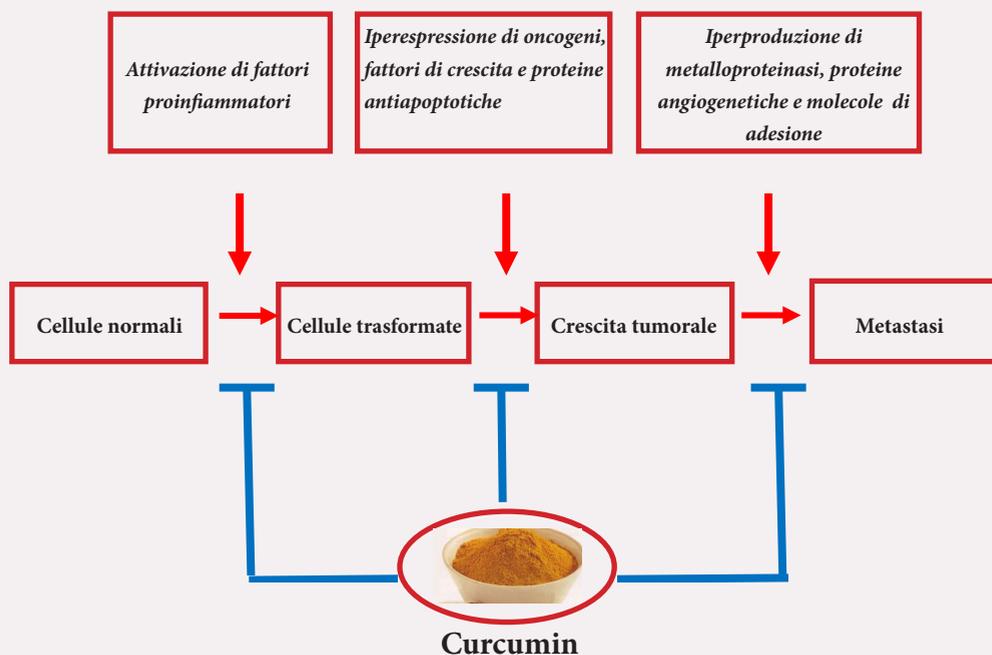


La Curcuma longa: “una spezia per il futuro” ?

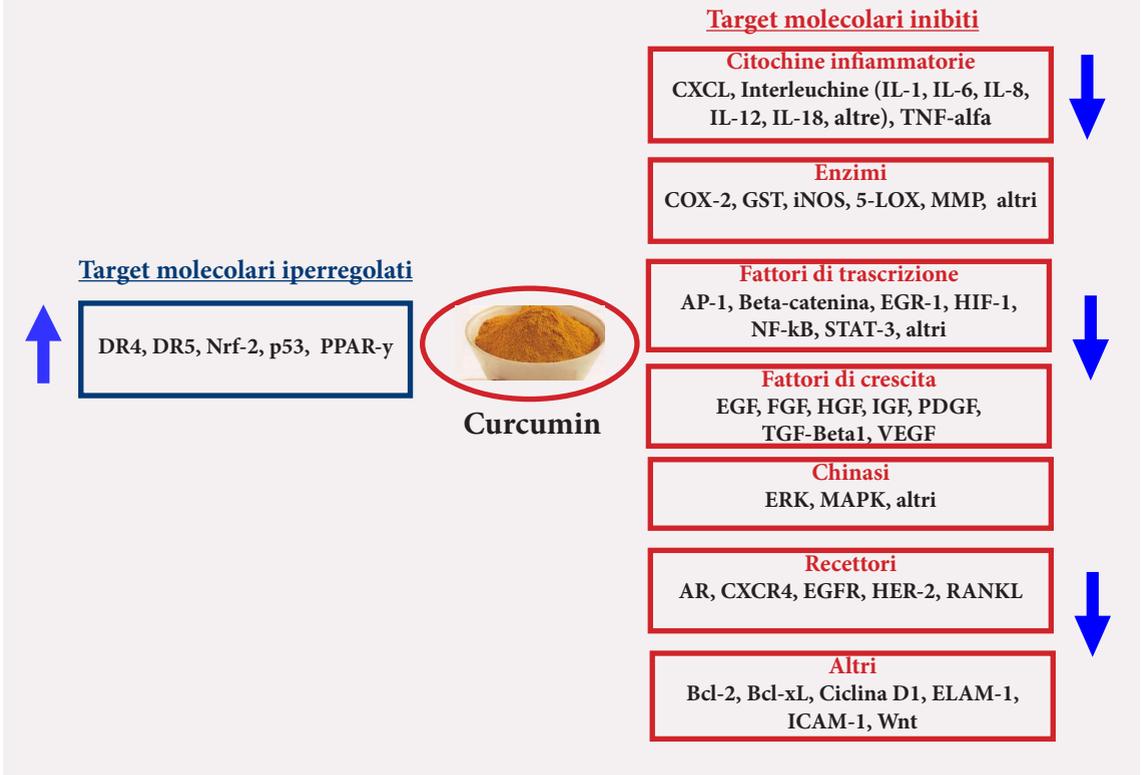
La Curcuma longa: “una spezia per il futuro?”

Per rispondere a questa domanda occorre aver presenti gli sviluppi della scienza negli ultimi decenni. In questo pur sempre limitato periodo di tempo si è fatta finalmente luce sull'importanza dell'infiammazione cronica e dello stress ossidativo nelle patogenesi di malattie cardiovascolari, metaboliche, degenerative e nelle neoplasie. Nei tumori, in particolare, questa ipotesi era già stata avvalorata, ben 150 anni fa, dagli studi dell'illustre patologo tedesco Rudolf Virchow che, per primo, aveva osservato e descritto, all'interno dei tessuti tumorali, la presenza di una risposta immunitaria. L'ipotesi di un rapporto stretto fra infiammazione e cancro è stata tuttavia ulteriormente approfondita e chiarita solo alla fine del 1900 e gli inizi del nostro secolo come si evince anche dalle pubblicazioni più recenti. Gli studi di immunoncologia hanno messo in luce che cellule dell'immunità, in particolare i linfociti T ed i macrofagi, presenti in grande quantità nei tumori, rivestono un doppio ruolo in questa patologia esercitando un meccanismo di difesa dell'organismo ma al tempo stesso facilitando lo sviluppo e la diffusione del cancro. Di conseguenza si è fatta strada l'importanza dell'infiammazione cronica dovuta a molteplici cause nella patogenesi dei tumori, ma anche del ruolo del microambiente infiammatorio, che circonda le cellule tumorali, nella progressione neoplastica, nelle metastasi e nello sviluppo di chemioresistenza. Le attuali conoscenze portano a considerare nuove strategie di prevenzione e terapeutiche che mirano, fra l'altro, a contrastare l'azione dei fibroblasti e dei macrofagi attivati, denominati rispettivamente CAF (*Cancer Associated Fibroblast*) e TAM (*Tumour Associated Macrophages*) presenti nel microambiente tumorale. CAF e TAM si ritrovano in quasi tutti i tumori maligni e facilitano la comunicazione tra le cellule. Sono coinvolti nella progressione tumorale, nell'invasività e nelle metastasi stimolando direttamente la

CURCUMIN: POTENZIALITA' ANTITUMORALI (Shanmugam et al., 2015)



PRINCIPALI TARGET MOLECOLARI MODULATI DAL CURCUMIN



proliferazione e/o incrementando l'angiogenesi e la soppressione immunitaria. Sono inoltre causa di chemioresistenza. I TAM, fra l'altro, sono responsabili dell'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB che si presenta iperespresso in numerosi tumori maligni fra cui il carcinoma della prostata ed è coinvolto nella progressione della neoplasia. Tale fattore è inibito dal curcumin.

Elementi emergenti nel panorama oncologico sono anche microRNA (piccole molecole di RNA non codificanti) che, nel microambiente tumorale, sono in grado di indurre l'attivazione e la transdifferenziazione di fibroblasti a CAF e di regolare il potenziale tumorigeno di CAF e TAM.

In attesa che la scienza faccia il suo corso su queste nuove linee di indirizzo risulta importante continuare ad affidarci a quanto ci offre la medicina naturale, riscoperta alla luce della biologia molecolare, per contrastare l'infiammazione e lo stress ossidativo nella prevenzione di malattie degenerative e dei tumori, la cui incidenza è in continuo aumento nei Paesi occidentali. Nelle malattie degenerative e tumorali appare rilevante il ruolo protettivo esercitato dalla restrizione calorica e dalle diete antinfiammatorie fra cui la dieta mediterranea integrata con il consumo giornaliero di spezie. Fra le numerose spezie la Curcuma longa con i suoi composti attivi (curcuminoidi) assume rilevanza nelle malattie osteoarticolari, metaboliche e tumorali. Al pari dei curcuminoidi i terpenoidi, presenti nella curcuma, dimostrano un'importante attività antinfiammatoria e antitumorale aprendo la strada a future ricerche scientifiche.

Se prendiamo in esame le affezioni neoplastiche osserviamo un diverso comportamento del curcumin che spiega la differente attività nelle cellule normali ed in quelle tumorali. Questo comportamento può derivare da un elevato *uptake* del composto nelle cellule neoplastiche rispetto alle cellule normali, ma anche dalla presenza di più bassi livelli di glutatione nelle cellule tumorali, che determina una ridotta detossificazione e quindi l'aumentata captazione del curcumin ed una maggiore risposta alle molteplici attività molecolari. In tali condizioni il composto può espletare le sue azioni multitarget.

Il curcumin è in grado di interferire nei differenti stadi della progressione neoplastica (trasformazione, proliferazione, invasione e metastasi). Può inibire l'espressione dei ROS, modulare direttamente o



Chocin (Kerala): Mercatino di spezie.

indirettamente target molecolari inclusi fattori di trascrizione, fra cui NF- κ B, fattori di crescita, recettori, citochine, geni responsabili della proliferazione e dell'apoptosi. Nella tabella della pagina precedente sono indicati i principali target molecolari modulati dal curcumin.

I curcuminoidi interferiscono sulla crescita delle cellule neoplastiche regolando molteplici vie di segnale, incluse le vie di proliferazione cellulare (ciclina D1), di sopravvivenza (Bcl-2, etc.), di soppressione tumorale (p35, p21), le proteinchinasi fra cui Akt e AMPK, riducendo la regolazione di miRNA con caratteristiche oncogene e iperregolando miRNA oncosoppressori. Nel carcinoma della prostata il curcumin riveste una azione protettiva anche contrastando l'invasività promossa da fibroblasti attivati (CAF) e la transizione del tessuto epiteliale a tessuto mesenchimale nell'interazione fra cellule tumorali e microambiente infiammatorio che circonda le cellule tumorali, grazie al quale la neoplasia prolifera e metastatizza. L'attenzione degli studiosi è oggi rivolta al microambiente tumorale che è al tempo stesso una causa ed una conseguenza della tumorigenesi. In particolare all'identificazione di target utili, fra cui i TAM e i CAF, per la prevenzione ed il trattamento del cancro e di agenti terapeutici fra cui risultano prodotti naturali in varie combinazioni (Casey et al., 2015).

Turmeric e curcuminoidi con i loro numerosi meccanismi molecolari sono oggetto di attenzione per il trattamento di malattie degenerative e tumorali che riconoscono alla base l'infiammazione cronica. La ricerca è estesa oggi alla sintesi di molecole che uniscano biodisponibilità, sicurezza ed efficacia nel trattamento dell'infiammazione e delle patologie ad essa correlate.

Il Turmeric, con i suoi numerosi composti attivi, può quindi essere considerato "una spezia per il futuro", da utilizzare come un farmaco sia per la prevenzione ma anche per la terapia di malattie osteoarticolari, della sindrome metabolica, dell'obesità, di malattie neurodegenerative (m. di Parkinson, m. di Alzheimer) e dei tumori. Torna quindi a proposito la citazione del Dr. David Frawley fondatore dell'Istituto Americano sugli studi Vedici di Santa Fe (Nuovo Messico):

***“Se dovessi avere un'unica pianta erbacea
su cui fare affidamento per tutte le possibili esigenze di salute e alimentari,
sceglierei la spezia indiana Turmeric”***



Curcuma longa: rizoma.

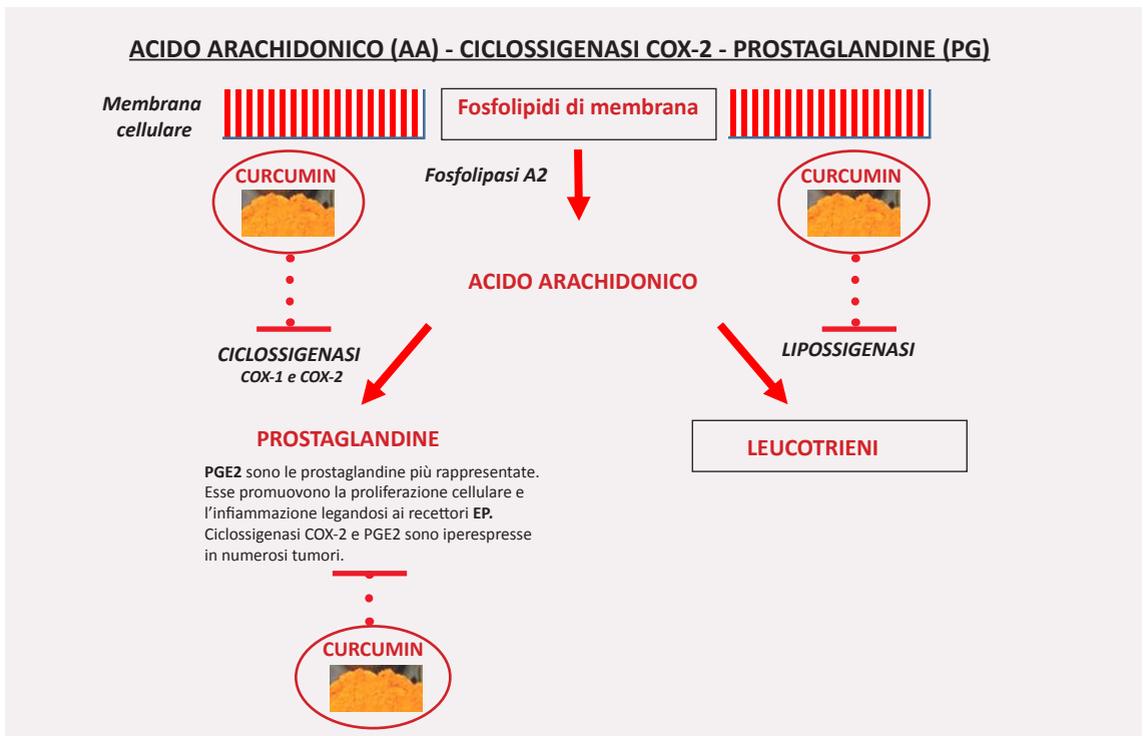


Approfondimenti

Acido arachidonico (AA) – Ciclossigenasi COX-2 - Prostaglandine (PG)

L'**acido arachidonico** è un acido grasso polinsaturo omega-6 che viene introdotto nell'organismo con l'alimentazione (cibi di origine animale) mentre solo in parte viene sintetizzato a partire dall'acido linoleico. Nell'organismo si concentra nei **fosfolipidi di membrana** che regolano, a livello della superficie esterna delle cellule, entrata ed uscita di metaboliti cellulari, nutrienti, ormoni, etc. L'acido arachidonico è il precursore degli eicosanoidi (caratterizzati da una struttura a 20 atomi di carbonio) che sono coinvolti nelle risposte infiammatorie dell'organismo. In presenza di un danno tissutale gli enzimi **fosfolipasi A2** liberano l'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana. Dall'AA, per azione degli **enzimi ciclossigenasi COX-2** (enzimi inducibili a differenza di COX-1 che sono espresse costitutivamente) si ottengono le **prostaglandine**, di cui si riconoscono 5 isoforme (PGE2, PGD2, PGF2-alfa, PGI2, Trombossani) che esercitano la loro attività per interazione con gli specifici recettori. Per azione delle lipossigenasi si formano i leucotrieni.

Delle prostaglandine la **PGE2** è la più rappresentata. Essa promuove la proliferazione cellulare e l'infiammazione legandosi ai recettori PGE2 (EP). Ciclossigenasi COX-2 e PGE2 sono iperesprese in numerosi tumori maligni ove mantengono uno stato infiammatorio persistente e partecipano alla cancerogenesi ed alla progressione neoplastica. Il curcumin è un inibitore delle ciclossigenasi COX-2 e blocca la formazione di PGE2.



AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)

AMPK è una chinasi, espressa in numerosi tessuti inclusi il fegato ed i muscoli scheletrici; essa ha un ruolo importante nel mantenimento dell'omeostasi cellulare energetica. Viene attivata dal digiuno, dall'attività fisica e da modificazioni cellulari che portano a riduzione di ATP (*adenosintrifosfato*), da bassi livelli di glucosio e da variazioni nei livelli di NADPH (*Nicotinammide adenina dinucleotide fosfato*) utilizzato nei processi anabolici di biosintesi di lipidi ed acidi nucleici.

L'energia prodotta dalle cellule viene immagazzinata nell'adenosintrifosfato (ATP) sotto forma di legami

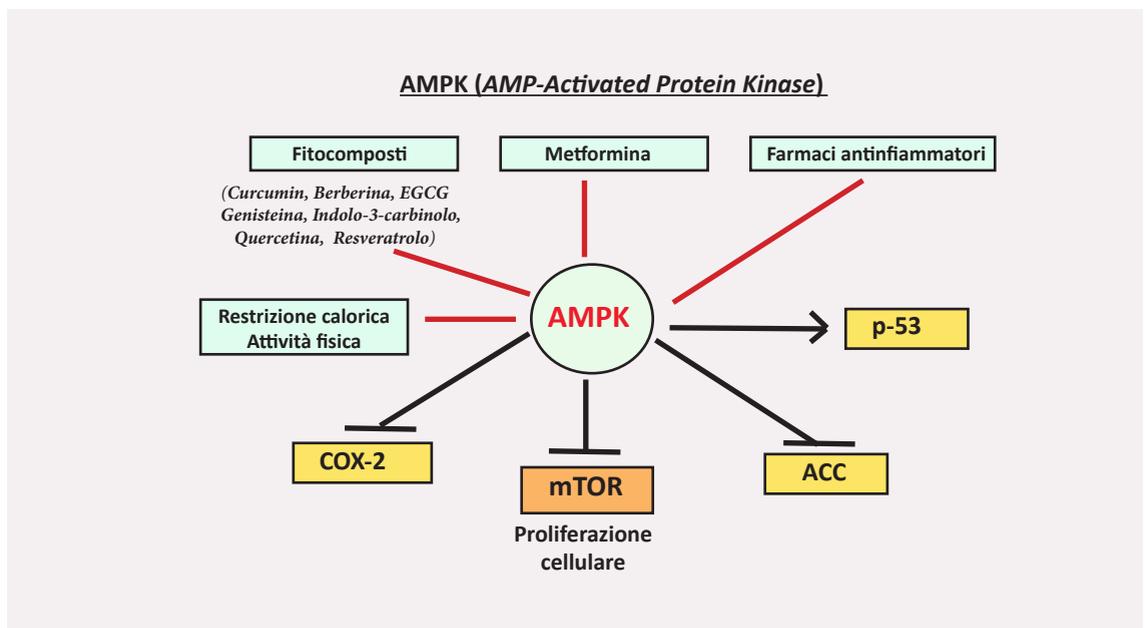
fosforici. Quando le cellule hanno bisogno di energia due molecole di acido fosforico si staccano dall' ATP e si produce adenosinmonofosfato (AMP) che attiva AMPK. Questa chinasi è in grado di regolare gli effetti metabolici degli ormoni leptina, grelina, adiponectina, glicocorticoidi, insulina, cannabinoidi (Lim et al., 2010). AMPK, regolando il metabolismo energetico, rappresenta un **target per il trattamento della sindrome metabolica e del diabete tipo 2**.

Recenti studi dimostrano che AMPK rappresenta anche un possibile soppressore metabolico tumorale e può essere un **target per la prevenzione ed il trattamento del cancro** (Li et al., 2015).

AMPK infatti inibisce/regola mTOR (*Mammalian target of Rapamycin*) che ha un ruolo di primo piano nella proliferazione cellulare fisiologica, ma è anche uno dei principali oncogeni che si presenta disregolato nel cancro e gioca un ruolo nella crescita cellulare, proliferazione, motilità, sopravvivenza, sintesi proteica e trascrizione. AMPK determina anche inibizione della ciclossigenasi COX-2, enzima pro-infiammatorio che risulta iperregolato in numerosi tumori maligni ed è responsabile della formazione di mediatori pro-infiammatori, inclusi i prostanoidei che favoriscono la crescita cellulare in numerosi tumori.

AMPK inoltre promuove l'espressione del gene oncosoppressore p53, che risulta inattivato in un' alta percentuale di tumori maligni, determinando l' arresto del ciclo cellulare; ed ancora inibisce acetil-CoA-carbossilasi (ACC), che influenzando il metabolismo lipidico, induce apoptosi di cellule tumorali.

È stato dimostrato che AMPK è un inibitore della crescita del cancro della prostata e determina l'arresto del ciclo mitotico e l' apoptosi cellulare in modelli di carcinoma prostatico ormonodipendenti ed ormonorefrattari, tanto che può rappresentare un target terapeutico nel CaP in cui la lipogenesi ha un ruolo importante nella crescita tumorale unitamente all'attivazione della via di segnale PI3/Akt/mTOR (Zadra et al., 2014). AMPK viene attivata dalla restrizione calorica, per azione di numerosi polifenoli fra cui il Curcumin, Epigallocatechina-3-gallato, Genisteina, Indolo-3-carbinolo, Quercetina, Resveratrolo, da composti della medicina tradizionale cinese quali Berberina (*Coptis chinensis*) e da farmaci quali Metformina, Aspirina ed antinfiammatori non steroidei. Allo stato delle conoscenze la maggior parte delle ricerche su AMPK riguardano il suo ruolo nella sindrome metabolica, nel diabete tipo 2 e nell'obesità. A questo proposito il curcumin esercita attività favorevoli nella steatosi epatica non alcolica ed inibisce l' accumulo di lipidi nelle cellule stellate del fegato per attivazione di AMPK. Recentemente sono in corso studi sul ruolo di AMPK nei processi infiammatori e nelle attività antitumorali nell'uomo. Queste attività sono già state dimostrate per farmaci quali la biguanide Metformina che, quando è impiegata in pazienti con diabete tipo-2, riduce il rischio di sviluppare un tumore maligno. Inoltre in pazienti con cancro della prostata ha dimostrato favorevoli risultati in associazione con la radioterapia e la terapia ormonale (Colquhoun et al., 2012; Spratt et al., 2013).



AP-1 (Activator Protein-1)

AP-1 è un fattore di trascrizione formato da numerose famiglie di proteine che includono le Jun, le Fos ed i fattori ATF. La sua attivazione assume un ruolo importante nella cancerogenesi. AP-1 è regolato da numerosi meccanismi attraverso l'attivazione della via di segnale MAPK. Al pari di NF-κB risulta costitutivamente attivato nel cancro della prostata e regola l'espressione di geni che hanno un ruolo nella proliferazione, sopravvivenza, angiogenesi e metastatizzazione (*Mukhopadhyay et al., 2001*). Il curcumin inibisce NF-κB e l'attivazione di AP-1 per interazione diretta con il legame AP-1-DNA nucleare (*Kohli et al., 2005*).

Ciclina D1

La ciclina D1 è un importante regolatore della progressione del ciclo mitotico. È richiesta per il suo avanzamento dalla fase G1 alla fase S. Risulta sovraespressa in numerosi tumori ed è regolata da NF-κB. La sovraespressione di ciclina D1 risulta correlata allo sviluppo e alla progressione di tumori quali il CaP. Il curcumin deprime l'espressione di questa proteina e ne incrementa la degradazione attraverso il proteasoma.

Citochine e Chemochine

Le **Citochine** sono proteine a basso peso molecolare che permettono la comunicazione fra le cellule. Sono in grado di regolare risposte immunitarie e infiammatorie. Esse sono prodotte da cellule del sistema immunitario e cellule stromali, come fibroblasti e cellule endoteliali. Regolano la proliferazione, la sopravvivenza, la differenziazione, l'attivazione delle cellule immunitarie, la migrazione e la morte cellulare. Nell'infiammazione cronica possono indurre la trasformazione cellulare e neoplastica. Si conoscono alcune centinaia di citochine fra cui: a) Interleuchine (IL), b) Interferoni (IFN), c) Fattore di necrosi tumorale (TNF), d) Fattori di crescita (GF), e) Fattori stimolanti le colonie (CSF-1), f) Chemochine.

Da un punto di vista funzionale le citochine possono essere classificate in base al loro ruolo prevalente nell'immunità innata, nell'infiammazione, o nei meccanismi di immunità specifica. Le citochine pro-infiammatorie sono distinte in primarie (IL-1 e TNF) e secondarie quali le chemochine.

Le prime mettono in moto l'intera "cascata dell'infiammazione" e dell'immunità innata mentre le seconde si collocano a valle della stessa. Sono iperesprese nei tessuti in preda a flogosi e nei carcinomi. Determinano danni del DNA, stimolano l'angiogenesi attraverso la produzione/espressione di VEGF, attivano segnali pro-infiammatori, mediati da fattori di trascrizione come NF-κB, mantengono il microambiente infiammatorio tumorale, stimolano la proliferazione cellulare e inibiscono l'apoptosi.

Le **Chemochine** sono citochine solubili chemotattiche generalmente prodotte da citochine proinfiammatorie. Il ruolo centrale delle chemochine è quello di attrarre cellule infiammatorie e immunitarie nei focolai di infiammazione e nel microambiente tumorale. Sono coinvolte nella proliferazione, migrazione, invasione e metastasi di numerosi tumori. Il loro potenziale metastatico è attribuito alla capacità di indurre l'espressione di metalloproteinasi della matrice (MMPs).

Il curcumin inibisce MMP9 in numerosi tumori fra cui il CaP. Inoltre è in grado di ridurre l'espressione di numerose citochine pro-infiammatorie incluse TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e chemochine.

La molecola è anche in grado di modulare il sistema immunitario per attivazione di cellule T e B, macrofagi, neutrofilii, cellule natural killer (NK), cellule dendritiche.

HIF-1 alfa (Hypoxia Inducible Factor-1)

HIF-1 alfa è una proteina che controlla l'espressione di decine di geni fra cui VEGF. Rappresenta il collegamento molecolare fra vie di segnale infiammatoria e tumorale tramite NF-κB. L'ipossia è uno dei fattori più potenti di stimolazione di HIF-1 e di VEGF.

Macrofagi: vedi TAM

MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases)

MAP-chinasi fanno parte di un sistema di segnali di trasduzione che partecipano all'attività cellulare ed entrano in gioco nella differenziazione, motilità, divisione e morte cellulare. MAPK promuove l'attivazione di NF-κB e la sopravvivenza cellulare.

Mitocondri

I mitocondri sono piccoli organuli cellulari che svolgono un ruolo centrale nel metabolismo energetico delle cellule. In essi si completa il metabolismo degli zuccheri e dei lipidi con la loro ossidazione (ciclo di Krebs). I prodotti di questa reazione sono utilizzati per produrre molecole ad alta energia sotto forma di ATP (*Adenosintrifosfato*). I mitocondri si presentano in numero variabile nei vari organi e strutture (cuore, muscolo, rene, etc.) in base all'energia richiesta per svolgere la normale attività cellulare. Durante i processi che portano alla produzione di energia si verifica il fenomeno dell'ossidazione. Tale fenomeno priva le molecole di ossigeno di uno dei due elettroni di cui sono dotate e le trasforma in radicali liberi che sono molecole instabili che, per recuperare l'elettrone perduto, danneggiano le strutture cellulari che incontrano (in particolare le membrane cellulari). Se l'ossidazione è di modesta entità ha funzione ormetica risultando utile alla sopravvivenza cellulare. Quando invece l'ossidazione è di grado marcato e superiore alle capacità antiossidanti dell'organismo porta allo stress ossidativo a cui consegue un danno delle membrane cellulari e del DNA. Lo stress ossidativo è quindi una condizione causata dalla rottura dell'equilibrio fra la produzione e l'eliminazione, da parte dei sistemi di difesa antiossidanti, di specie chimiche ossidanti.

I mitocondri rivestono un ruolo di primo piano nell'infiammazione e nella tumorigenesi. Più dell'80% dei ROS (*Reactive Oxygen Species*) prodotti dalle cellule si forma nei mitocondri e tali composti giocano un ruolo nell'attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B, presente anche nei mitocondri, e nell'espressione di citochine ed enzimi infiammatori. Ne consegue una cascata di segnali proinfiammatori che possono portare ad un'alterazione incontrollata della crescita cellulare. La funzione dei mitocondri risulta importante nello sviluppo e progressione del CaP (*Grupp e al., 2013*).

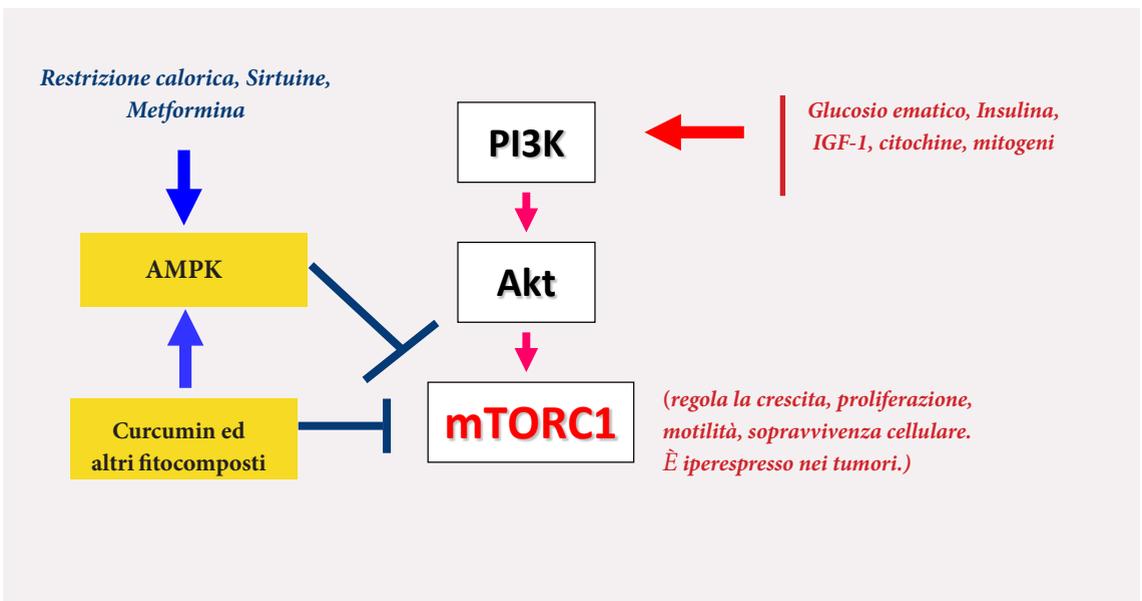
La somministrazione di curcumin riduce la disfunzione mitocondriale e svolge quindi un ruolo protettivo (*Soto-Urquieta et al., 2014*).

M-TOR (*Mammalian Target of Rapamycin*)

mTOR è una chinasi citoplasmatica che in associazione con altre proteine forma i complessi mTORC1 e mTORC2. È un regolatore della crescita, proliferazione, motilità e sopravvivenza cellulare.

Risulta iperespresso in numerose neoplasie tanto che rappresenta un target terapeutico.

La via di segnale PI3K/Akt/mTOR è attivata da glucosio ematico, acidi grassi, ormoni e fattori di crescita (insulina, IGF-1), citochine, mitogeni. È inibita dalla restrizione calorica per attivazione di AMPK (*AMP-Activated Protein Kinase*) e degli enzimi Sirtuine. Anche la biguanide Metformina e fitocomposti naturali (curcumin, resveratrolo, EGCG, genisteina, indolo-3-carbinolo, quercetina) inibiscono mTOR.



MicroRNA (miRNA)

miRNA sono piccole molecole di RNA non codificanti che regolano l'espressione genica post trascrizionale. Essendo in grado di regolare l'espressione di centinaia di geni simultaneamente possono controllare molteplici vie di segnale. Recenti studi dimostrano che miRNA sono disregolati in numerose neoplasie ed hanno un ruolo nell'iniziazione e progressione tumorale ed, al contrario, vi sono anche miRNA che possiedono attività oncosoppressive e possono essere utilizzati come target nella chemioprevenzione. Recentemente sono stati identificati molti miRNA in differenti cellule stromali del microambiente tumorale. Essi controllano processi cellulari quali la differenziazione, la proliferazione e la migrazione. Nel microambiente tumorale specifici miRNA sono in grado di indurre l'attivazione e la transdifferenziazione di fibroblasti a CAF (*Cancer Associated Fibroblast*) e l'attività tumorigena. Anche nei TAM (*Tumour Associated Macrophages*) miRNA regolano il potenziale oncogeno.

È stato osservato che composti naturali come curcumin, EGCG, resveratrolo, genisteina, indolo-3-carbinolo possono esercitare i loro effetti antiproliferativi e/o proapoptotici mediante regolazione di uno o più miRNA. Il curcumin, ad esempio, riduce la regolazione di microRNA con caratteristiche oncogene e iperregola miRNA oncosoppressori; miR-21 è uno dei miRNA più frequentemente iperregolato in molti tipi di cancro e la sua inibizione con antagonisti riduce la migrazione e l'invasione di CAF. Nel carcinoma prostatico miR-21 promuove la crescita di neoplasie ormonodipendenti ed ormonoindipendenti. È stato osservato che la perdita di miR-15 e miR-16 e l'incremento di miR-21 favoriscono la progressione del CaP interferendo sul segnale TGF-beta (*Bonci et al., 2016*).

Il curcumin riduce i livelli di miR-21. Ciò comporta la riduzione di vie di segnale fra cui il fattore di trascrizione NF-kB, PI3K/Akt e la stabilizzazione dell'espressione del soppressore tumorale PDCD4 che è inversamente correlato con miR-21 (*Chen et al., 2015*). Anche EGCG inibisce la crescita di CaP riducendo i livelli di AR e di miR-21 (*Siddiqui et al., 2011*).

NF-kB (Nuclear Factor-kappaB)

NF-kB è un fattore di trascrizione dimerico che ha un ruolo primario nel regolare la risposta immunitaria, nell'infiammazione, nella proliferazione cellulare e nel cancro.

p50-p65 è il dimero funzionalmete attivo di NF-kB primariamente rappresentato.

In assenza di appropriati segnali NF-kB risulta sequestrato nel citoplasma cellulare a formare un complesso con inibitori kB (ikB) che bloccano la traslocazione nucleare di NF-kB.

Questa proteina è quindi presente fisiologicamente in stato inattivo nel citoplasma cellulare. Quando è attivata (vedi figura) trasloca nel nucleo cellulare ove si lega con il DNA e dà luogo alla trascrizione genica regolando l'espressione di oltre 500 prodotti genici: citochine, chemochine, molecole di adesione intracellulare (ICAM-1), vascolare e endoteliale (VCAM-1 e ELAM-1), enzimi (COX-2, iNOS), regolatori del ciclo cellulare, proteine antiapoptotiche.

L'attivazione di NF-kB avviene ad opera di numerosi fattori fra cui citochine pro-infiammatorie come TNF-alfa, IL-1, ROS, eccesso di ossido nitrico (NO), etc. TNF-alfa è l'attivatore più potente.

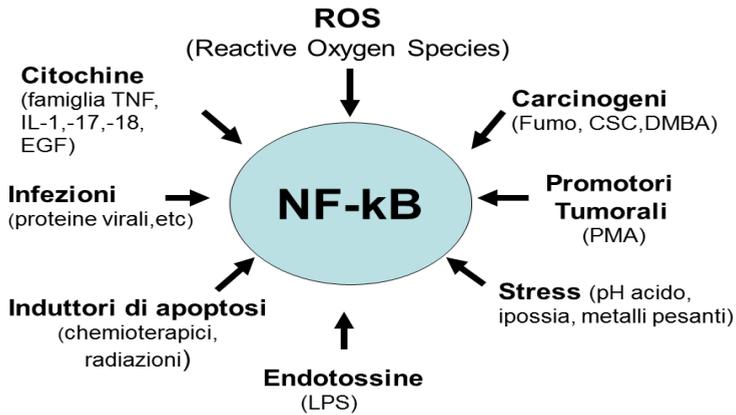
NF-kB, tuttavia, può essere attivato anche da molti fattori collegati con la tumorigenesi (ROS, stress, fattori ambientali e dietetici, fumo, alcol, radiazioni, virus, batteri, etc.). NF-kB stimola le cellule infiammatorie (macrofagi, neutrofilii, basofili, eosinofili) a produrre potenti specie reattive dell'ossigeno (ROS) e derivate dall'azoto (RNS) a scopo di difesa per distruggere microrganismi e corpi estranei.

Per le sue peculiari caratteristiche rappresenta uno dei composti più attivi nel *link* "infiammazione e cancro": infatti può indurre l'espressione di mediatori pro-infiammatori, fra cui le ciclossigenasi COX-2, e amplificare la trasduzione di segnali infiammatori. Inoltre incrementa l'espressione di proteine antiapoptotiche (ciclina D1) e favorisce l'immortalizzazione di cellule trasformate.

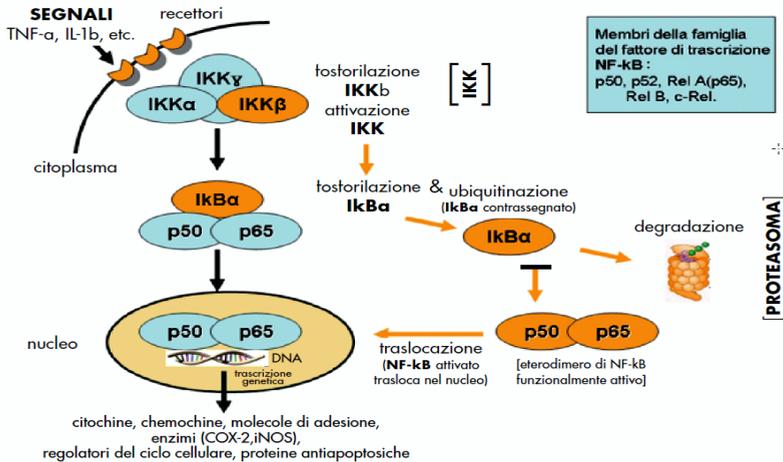
NF-kB è iperespresso e costitutivamente attivato in numerosi tumori maligni ed è responsabile della progressione neoplastica e della comparsa di resistenza alle terapie (chemio e radioterapia).

Risulta costitutivamente attivato anche nel carcinoma della prostata ed, in particolare, nei tumori androgeno indipendenti. La sua attivazione rappresenta un fenomeno di rilevanza nella progressione della neoplasia, nell'osteoclastogenesi (in cui NF-kB è attivato da RANKL, ligando del recettore attivatore nucleare di NF-kB) e nelle metastasi scheletriche. Il curcumin è un potente inibitore dell'attivazione e regolazione di NF-kB e di RANKL (*Singh e Aggarwal, 1995*).

Fattori che attivano NF-kB



NF-kB : via di segnale



Nrf2 (Nuclear factor erythroid-2-related factor 2)

Nrf2 è il regolatore principale del sistema di difesa cellulare antiossidante. È un fattore di trascrizione in grado di attivare la trascrizione di centinaia di geni, molti dei quali hanno importanti funzioni antiossidanti citoprotettive. La dieta mediterranea tradizionale è ricca di nutrienti e antiossidanti fenolici che attivano Nrf2. Questa proteina determina una riduzione delle risposte infiammatorie, migliora la funzione dei mitocondri e stimola l'autofagia. Gli effetti antinfiammatori di Nrf2 comprendono l'inattivazione del fattore di trascrizione NF-kB e di una serie di mediatori infiammatori incluse citochine e chemochine, COX-2, molecole di adesione, MMP-9 e iNOS. Tutte le condizioni che portano ad infiammazione cronica (alimentazione ricca di grassi saturi, carboidrati semplici, sindrome metabolica, obesità, fumo di sigaretta, etc.) determinano stress ossidativo. Se lo stress ossidativo è di basso grado entra in gioco il fattore di trascrizione Nrf2 che è coinvolto nell'attivazione di enzimi antiossidanti citoprotettivi. Quando si superano le difese antiossidanti dell'organismo si ha l'attivazione dei fattori di trascrizione NF-kB (*Nuclear Factor-kB*) ed AP-1 (*Activating Protein-1*) che inducono e regolano proteine infiammatorie (citochine e chemochine) e disfunzione dell'attività dei mitocondri.

Molti fitochimici antiossidanti contenuti nella frutta, nelle verdure e nelle spezie, attivano Nrf2 e inibiscono la produzione di radicali liberi, tanto da risultare utili nel contrastare lo stress ossidativo.

Il curcumin è un attivatore di Nrf2 che risulta epigeneticamente silente nel CaP (Pall e Levine, 2015). Inoltre riduce la tossicità epatica da metalli pesanti attivatori di ROS (arsenico, cadmio, cromo, rame, mercurio), mantiene la funzionalità degli enzimi antiossidanti epatici ed esercita azione protettiva dei mitocondri. La presenza dei gruppi fenolico beta-dichetone e dei gruppi metossilici contribuisce all'attività *scavenger* dei radicali liberi. La forma enolica del curcumin ne fa un ideale chelante di metalli carichi positivamente, mentre la presenza di un cheto-enolo e del sistema di anelli aromatici è necessaria per l'attivazione di Nrf2 e degli enzimi detossificanti (Garcia-Nino e Pedraza-Chaverri, 2014).

Riassumendo, il curcumin svolge attività *scavenger* dei radicali liberi, chelante dei metalli pesanti e di attivazione del fattore di trascrizione Nrf2 a cui si aggiungono l'inibizione del fattore di trascrizione NF- κ B, di citochine proinfiammatorie e l'attività protettiva sui mitocondri.

ROS, RNS e Stress ossidativo

I **Radicali liberi** sono molecole o atomi particolarmente reattivi che si generano nei processi metabolici cellulari in condizioni fisiologiche o patologiche. I più noti sono quelli a contenuto di ossigeno denominati **ROS** (*Reactive Oxygen Species*) o specie reattive dell'ossigeno. I ROS sono distinti in **Specie Radicaliche** (anione superossido, radicali idrossilici altamente reattivi: radicale idrossile, radicale perossile) e **Non Radicaliche** (ossigeno singoletto, ozono, perossido di idrogeno).

Specie reattive derivate dall'azoto (**RNS**=*Reactive Nitrogen Species*) di maggior interesse sono l'ossido nitrico e il perossinitrito. Il primo è prodotto dalle NO sintasi fra cui la NO sintasi inducibile (iNOS) presente nelle cellule del sistema immunitario e cardiovascolare.

I radicali liberi si generano per fattori interni all'organismo nelle normali reazioni biochimiche cellulari destinate alla produzione di energia (metabolismo cellulare aerobico). Si producono anche per azione di fattori esterni quali: fattori ambientali (inquinamento), dieta e stili di vita non corretti (fumo, alcol), attività fisica intensa, sostanze tossiche presenti negli alimenti o sviluppate con la cottura, ipossia, radiazioni, etc.

I ROS si generano anche per attività delle cellule fagocitarie del sistema immunitario (macrofagi), iperregolazione delle ciclossigenasi COX-2 e di NOX (NADPH ossidasi).

Livelli fisiologici di ROS risultano utili per l'organismo ma quando si ha uno squilibrio tra produzione di ROS e impossibilità di neutralizzare le specie reattive da parte dei sistemi di difesa dell'organismo, si verifica la condizione nota come **stress ossidativo**. In conseguenza di esso si hanno fenomeni patologici quali l'inattivazione di proteine incluse quelle coinvolte nella riparazione del DNA, nell'apoptosi, nei segnali cellulari, etc. I radicali liberi infatti contengono almeno un elettrone spaiato nel loro orbitale esterno. Per questo motivo sono altamente instabili e possono ritornare all'equilibrio solo sottraendo elettroni a molecole vicine in modo da pareggiare la loro carica elettromagnetica. Così facendo però si formano ulteriori molecole instabili, cioè altri radicali liberi e si innesca una reazione a catena che, se non viene interrotta, porta ad elevato stress ossidativo e di conseguenza a mutazioni cellulari e a danni al DNA.

Nelle reazioni di ossidazione si perdono elettroni che sono acquisiti da un altro elemento. Tali reazioni avvengono simultaneamente e sono definite *reazioni di ossidoriduzione* o *reazioni redox*. Si dice ossidante la specie chimica che si riduce, mentre riducente è la specie chimica che si ossida.

La reazione di ossidazione che si realizza in presenza di radicali liberi (ROS e RNS) e porta alla distruzione di membrane cellulari e strutture biologiche è definita **Perossidazione lipidica**. Si tratta di un meccanismo con cui l'organismo si difende da agenti batterici, virus, etc., ma esso è utile solo in presenza di pochi radicali liberi mentre in presenza di stress ossidativo importante risulta dannosa.

I ROS ed in particolare l'anione superossido ed il perossido di idrogeno, oltre a danneggiare il DNA per azione diretta da parte dei suddetti radicali liberi, regolano importanti processi epigenetici quali la metilazione del DNA e l'acetilazione degli istoni (proteine che fanno parte della composizione della cromatina).

La metilazione del DNA, che consiste nell'aggiunta di un gruppo metilico (CH₃) alla molecola dell'acido desossiribonucleico, è un importante regolatore della trascrizione genica che risulta essenziale nello sviluppo embrionale. Modelli anormali di metilazione che comprendono la iper e la ipometilazione determinano la modificazione delle funzioni dei geni interessati. Le cellule tumorali sono caratterizzate da un elevato stress ossidativo e, per azione dei ROS, da ipermetilazione del DNA con silenziamento dei geni oncosoppressori

di molecole antiossidanti. L'ipermetilazione del DNA di conseguenza contribuisce allo sviluppo neoplastico. Per il controllo dei radicali liberi l'organismo mette in atto una serie di **meccanismi antiossidanti**:

- a) meccanismi enzimatici (superossido-dismutasi, catalasi, glutatione-perossidasi) che convertono i radicali liberi in molecole meno tossiche;
- b) meccanismi non enzimatici (Vit. E, Vit. C, beta carotene) che neutralizzano i radicali liberi;
- c) altri meccanismi con funzioni più complesse: coenzima Q-10, acido alfa-lipoico, N-acetil-cisteina.

Il curcumin è in grado di esercitare attività antinfiammatoria ed apoptotica modulando lo stato ossidoreducente (redox) delle cellule (*Majeed e Majeed, 2015*).

Il composto ha azione antiossidante attivando gli enzimi antiossidanti di fase 2 (superossido-dismutasi, etc.) e inibendo la perossidazione lipidica (*Sahebkar et al., 2015*).

SIRTUINE

Sirtuine (SIRT=*Silent Information Regulator*) sono enzimi de-acetilanti (tolgono gruppi acetili da vari substrati attivandoli o disattivandoli) deputati al mantenimento della sopravvivenza cellulare. Sono importanti regolatori del metabolismo e dell'attività energetica cellulare in condizioni di ridotto apporto calorico. La restrizione calorica infatti promuove la sopravvivenza cellulare mediante induzione di sirtuine ed in modo particolare di SIRT1. Questo enzima si è dimostrato in grado di rallentare i processi di invecchiamento e di aumentare la longevità. Esso deacetila i fattori di trascrizione HIF1-alfa (*Hypoxia Inducible Factor*) e il fattore di trascrizione NF-kB causando la sua inibizione. Le sirtuine inoltre riducono l'attivazione di mTOR. Queste azioni risultano particolarmente interessanti considerando il ruolo centrale di queste molecole in numerose vie di segnale coinvolte nell'infiammazione, nell'invecchiamento e nel cancro.

Alcuni composti naturali mimano le azioni di SIRT. Fra questi il resveratrolo ma anche i polifenoli del tè verde (EGCG), dei broccoli (indolo-3-carbinolo) e della soia (genisteina). SIRT1 è anche un target di curcumin e molti dei meccanismi sirtuino-dipendenti spiegano le azioni biologiche della curcumina (*Hu et al., 2015*).

STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription)

Le STAT sono una famiglia di proteine che agiscono come trasduttori del segnale ed attivatori della trascrizione. Le STAT una volta fosforilate a livello citoplasmatico, tramite il recettore Janus Kinase (JAK), formano complessi multimerici. Quando sono attivate ad opera di IL-6, EGFR, PDGF, ed altre proteine, divengono esse stesse fattori di trascrizione in grado di traslocare nel nucleo ed attivare la trascrizione dei geni responsivi. La proteina STAT-3 è costitutivamente attivata in molte neoplasie maligne e contribuisce alla sopravvivenza, alla crescita cellulare e previene l'apoptosi determinando un aumento di espressione di proteine antiapoptotiche quali Bcl-2 e Bcl-xL. STAT-3 è anche un diretto attivatore di VEGF così che incrementa l'angiogenesi. Il curcumin è un potente inibitore della fosforilazione di STAT-3 e della sua traslocazione nucleare. Tale inibizione è particolarmente importante nel sopprimere la proliferazione cellulare nel mieloma multiplo e in altri tumori. Un analogo del curcumin, noto come FLLL32, esercita una potente attività inibitoria della crescita di cellule tumorali umane inibendo la fosforilazione di STAT-3 ed il suo legame con il DNA (*Lin et al., 2010*).

TAM (Tumor Associated Macrophages), CAF (Cancer Associated Fibroblast) nel Microambiente tumorale

Il **microambiente tumorale** (stroma tumorale) è costituito da una complessa *network* che include cellule tumorali, cellule stromali multipotenti/cellule staminali mesenchimali, fibroblasti, vasi sanguigni, precursori delle cellule endoteliali, periciti, cellule immunitarie (in prevalenza macrofagi, cellule T e cellule Natural Killer dell'immunità innata), citochine infiammatorie, specie reattive (ROS e RNS), etc.

L'infiltrazione immunitaria del microambiente tumorale è stata a lungo considerata un meccanismo di difesa nei confronti di un tumore maligno. In realtà è comunemente accettato che possa anche promuovere l'iniziazione, la progressione neoplastica, le metastasi ed essere responsabile dell'insorgenza di resistenza alle terapie antitumorali. Il microambiente tumorale è di conseguenza parte attiva dello sviluppo tumorale. Macrofagi e Fibroblasti rappresentano il maggior infiltrato infiammatorio del microambiente tumorale ed in esso vengono attivati rispettivamente a TAM (*Tumour Associated Macrophages*) ed a CAF (*Cancer Associated Fibroblast*).

TAM e CAF sono presenti in quasi tutti i tumori maligni e rappresentano elementi di spicco nel compartimento stromale. Facilitano la comunicazione e interazione tra le cellule, ne regolano la proliferazione, e sono coinvolti nella progressione tumorale stimolando direttamente la moltiplicazione, incrementando l'angiogenesi e determinando la soppressione immunitaria (Lewis e Pollard, 2006). Inoltre sono causa di resistenza alle terapie antineoplastiche. Queste cellule rappresentano attuali target per la terapia antitumorale.

Fibroblasti

I fibroblasti residenti una volta riprogrammati in CAF in risposta a fattori di crescita e citochine infiammatorie, favoriscono la transizione del tessuto epiteliale a tessuto mesenchimale (EMT=*Epithelial Mesenchymal Transition*) con produzione di cellule mesenchimali durante l'invasione neoplastica.

In questo processo di rimodellamento le cellule epiteliali acquisiscono motilità, incrementa la degradazione enzimatica della matrice extracellulare (ECM), si riorganizza il citoscheletro e la distribuzione delle molecole di adesione. CAF modulano l'infiammazione pro-tumorale, rilasciano citochine, chemochine e fattori infiammatori (IL-6, COX-2, CXCL1), secernono fattori proangiogenetici (IL-8, CXCL12, VEGF, FGF), TGF-beta e metalloproteinasi (MMP) degradanti la matrice extracellulare.

Specifici microRNA possono indurre l'attivazione e la transdifferenziazione di fibroblasti a CAF e l'attività tumorigena. CAF sono in grado di indurre la differenziazione di macrofagi tumore associati M2 (TAM-M2) mediante la secrezione di IL-6 e della proteina MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1*) e cooperano con TAM-M2 nell'incrementare la motilità delle cellule tumorali e l'invasività. Nel carcinoma della prostata l'interazione fra CAF e cellule tumorali accelera la progressione neoplastica (Comito et al., 2014).

Le cellule di carcinoma prostatico sono in grado di secernere proteine HSP90 (*Heat Shock Protein-90*) che stimolano la conversione di fibroblasti in CAF. Quest'ultimi incrementano l'espressione del recettore CXCR4, di IL-6, di MMP (Doldi et al., 2015; Lim e Moon, 2016). Molti segnali pro-tumorali sono collegati a HSP90 tanto che inibitori di questa proteina agiscono sia sulle cellule tumorali sia sui CAF nel microambiente tumorale e possono ridurre la crescita neoplastica (Henke et al., 2016).

Numerosi inibitori di HSP90 derivano da fitocomposti naturali fra cui EGCG ed il curcumin (Li et al., 2012). Quest'ultimo è anche in grado di abolire l'invasione cellulare indotta da CAF e la transizione epitelio-mesenchimale (EMT). Il composto riduce l'espressione di VEGF, sopprime l'attività di MMP9 nelle cellule di CaP, inibisce l'espressione dei ROS, dei recettori di CXCR4 e di IL-6 interrompendo la via di segnale MAOA (*monoamino-ossidasi A*)/mTOR/HIF-1 alfa. E' quindi in grado di modulare il microambiente tumorale e di inibire la crescita del carcinoma prostatico e la sua attività metastatica (Casey et al., 2015; Du et al., 2015).

Macrofagi

I macrofagi derivano da progenitori del midollo osseo che proliferano e riversano la loro progenie nel torrente circolatorio come promonociti. Da questi elementi si sviluppano i monociti e stravasano nei tessuti dove acquisiscono, come "macrofagi residenti", una specifica differenziazione che può variare notevolmente da tessuto a tessuto pur mantenendo funzioni comuni quali: a) la sorveglianza contro le infezioni microbiche; b) la regolazione del turnover cellulare e del rimodellamento tissutale; c) il contributo alla riparazione nei tessuti danneggiati. Essi dimostrano un alto grado di plasticità e capacità di differenziazione in risposta a citochine infiammatorie che vengono attivate nei tessuti danneggiati.

I macrofagi sono distinti in M1 ed M2 in rapporto ai differenti recettori e alla diversa produzione di citochine. I macrofagi M1 producono interleuchine (IL-12,-23,-18), interferone, TNF, etc., mentre gli M2 producono VEGF, interleuchine (IL-6,-10), prostaglandine, iNOS, etc. e possono svolgere un'azione protumorigena e favorire la crescita tumorale. Le aree necrotiche rappresentano i siti di maggior migrazione e differenziazione dei macrofagi che, in tali sedi, stimolano la formazione di vasi sanguigni e promuovono la proliferazione cellulare.

I macrofagi tumore-associati (TAM) sono presenti nello stroma tumorale già nelle fasi precoci della neoplasia attratti da chemochine derivanti da cellule infiammatorie e tumorali. I TAM esercitano un ruolo di primo piano nei tumori in quanto rilasciano fattori di crescita, citochine, chemochine, enzimi che regolano la sopravvivenza, la proliferazione tumorale, l'angiogenesi, la migrazione cellulare, l'invasione e/o le metastasi. Accompagnano il tumore lungo tutto l'arco della vita dalle fasi iniziali agli stadi avanzati di invasione e

metastatizzazione.

I macrofagi vengono polarizzati da M1 (antitumorali) ad M2 (protumorali). Una volta attivati il potenziale tumorigeno dei TAM è regolato da specifici microRNA. Risulta possibile anche la riprogrammazione dell'espressione dei microRNA con soppressione delle proprietà tumorigene (Kuninty et al., 2016).

TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alfa)

Il TNF- α è una citochina proinfiammatoria componente del sistema immunitario. È richiesta per lo sviluppo e la proliferazione delle cellule B e T. Svolge un'azione protettiva in diversi tipi di infezione.

È stata scoperta nel 1984 ed etichettata come agente antitumorale; in seguito però è stato osservato come sia coinvolta nella cancerogenesi. Le evidenze scientifiche dimostrano il suo doppio ruolo, pro e antitumorale. È un fattore di crescita in numerosi tumori (mammella, ovaio, linfomi, leucemie, etc). TNF-alfa è una citochina prodotta primariamente dai macrofagi e rappresenta la via di attivazione del fattore di trascrizione NF-kB. È associata con processi infiammatori sistemici. Nell'artrite reumatoide è coinvolta nella distruzione della cartilagine articolare. Il curcumin inibisce la produzione di TNF-alfa e blocca le vie di segnale attivate da questa citochina tanto che potrebbe rappresentare un'alternativa all'impiego di farmaci di sintesi inibitori del TNF utilizzati per il trattamento dell'osteoartrite e di altre patologie.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGF è una glicoproteina con numerose isoforme. Essa è una proteina che ha un ruolo importante nella angiogenesi tumore-associata. L'angiogenesi è un processo critico per la crescita neoplastica ed è essenziale per l'accrescimento e la metastatizzazione dei tumori solidi. VEGF è un regolatore chiave dell'angiogenesi, promuove la proliferazione delle cellule dell'endotelio, la loro sopravvivenza e la migrazione cellulare.

Risulta iperespresso in numerosi tumori maligni fra cui il carcinoma della prostata. L'espressione di questa proteina è regolata da NF-kB ed il blocco della sua attività in cellule di carcinoma prostatico è associato ad inibizione dell'angiogenesi (Huang, 2001).

Alcuni fattori quali l'ipossia inducono VEGF in cellule tumorali e stimolano l'espressione MMP (*Matrice-Metallo Proteinasi*) in cellule endoteliali facilitando l'angiogenesi e l'invasione tumorale. L'ipossia è uno dei fattori più potenti di stimolazione di VEGF la cui espressione è regolata da HIF-1.

Il curcumin riduce l'espressione VEGF. La diminuita regolazione di questa glicoproteina potrebbe spiegare le attività antimetastatiche del curcumin (Gasparini, 2003).

Wingless(Wnt)/ β -catenina

L'aberrante attivazione del segnale *Wingless(Wnt)/ β -catenina* è un elemento chiave nello sviluppo e nella progressione del CaP. Esso regola la trascrizione di specifici geni coinvolti nella proliferazione (ciclina D1, c-Myc) e adesione cellulare (E-caderina), in altri segnali (ciclossigenasi COX-2, metalloproteinasi della matrice, VEGF) e nell'omeostasi tissutale.

Molti fitocomposti esercitano il loro potenziale chemiopreventivo attraverso la modulazione del segnale Wnt. Anche il curcumin interviene sulla proliferazione cellulare di CaP androgeno-dipendenti. Il composto infatti modula la via di segnale Wnt/ β -catenina tanto che arresta il ciclo cellulare nella fase G2/M e diminuisce l'espressione dei geni target di β -catenina (ciclina D1 e c-Myc). È interessante osservare come, in queste linee cellulari, il curcumin determina apoptosi per autofagia (Teiten et al., 2011).



Abbreviazioni

AMPK	=	AMP-Activated Protein Kinase
AP-1	=	Activator Protein-1
AR	=	Androgen Receptor
ATP	=	Adenosintrifosfato
Bcl-2	=	B-cell lymphoma 2
Bcl-xL	=	B-cell lymphoma extra-large
BER	=	Base Excision Repair
BMI	=	Body Max Index
CAF	=	Cancer Associated Fibroblast
CaP	=	Carcinoma prostatico
CBP	=	CREB1-binding protein
c-Myc	=	Myelocytomatosis cellular oncogene
COX	=	Cyclooxygenase
CXCL	=	Chemochine (C-X-C motif) ligand 1
CXCR4	=	CXC Chemochine receptor type 4
DR	=	Death Receptor
DU145	=	Cellule di carcinoma prostatico con moderato potenziale metastatico
EBV	=	Epstein Barr Virus
ECM	=	Extracellular Matrix
EGCG	=	Epigallocatechina-3-gallato
EGF	=	Epidermal Growth Factor
EGFR	=	Epidermal Growth Factor Receptor
ELAM	=	Endothelial Leukocyte Adesion Molecule
EMT	=	Epithelial to Mesenchymal Transition
EP	=	PGE2 recettore
ESβ	=	Estrogen Receptor beta
FANS	=	Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei
FGF	=	Fibroblast Growth Factor
GST	=	Glutathione-S-Transferase
HDL	=	High Density Lipoprotein
HDV	=	Hepatitis Delta Virus
HER2	=	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HGF	=	Hepatocyte Growth Factor
HG-PIN	=	High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia
HIF-1	=	Hypoxia Inducible Factor-1
HPV	=	Human Papillomavirus Infection
HSP	=	Heat Shock Protein
IBD	=	Inflammatory Bowel Disease
ICAM	=	Intercellular Adhesion Molecule 1
ICB	=	Infiammazione Cronica di Basso grado
IGF	=	Insulin like Growth Factor
IL	=	Interleukin
iNOS	=	Inducible Nitric Oxide Syntethase
IPB	=	Iperplasia prostatica benigna
IVU	=	Infezioni Vie Urinarie
JAK	=	Janus Kinase

LDL	=	Low Density Lipoprotein
LNCaP	=	Cellule di carcinoma prostatico con basso potenziale metastatico
LOX	=	Lipooxygenase
LUTS	=	Lower Urinary Tract Symptoms
MAPK	=	Mitogen Activated Protein Kinases
MMP	=	Matrix Metalloproteinase
MetS	=	Sindrome metabolica
miRNA	=	MicroRNA
M-TOR	=	Mammalian Target of Rapamycin
NADPH	=	Nicotinammide adenina dinucleotide fosfato
NASH	=	Non Alcoholic Steatohepatitis
NER	=	Nucleotide Excision Repair
NF-kB	=	Nuclear Factor -kappa B
NO	=	Nitric Oxide
Nrf2	=	Nuclear factor erythroid-2-related factor 2
PC3	=	Cellule di carcinoma prostatico con alto potenziale metastatico
PCR	=	Proteina C-reattiva
PDCD4	=	Programmed Cell Death protein 4
PDGF	=	Platelet Derived Growth Factor
PGE2	=	Prostaglandin E2
PIA	=	Proliferative Inflammatory Atrophy
PI3K	=	Phosphatidyl - Inositol - 3OH Kinase
PMA	=	Phorbol Myristate Acetate
PPAR	=	Peroxisome Proliferator Associated Receptor
PSA	=	Prostate Specific Antigen
P50-P65	=	Dimero funzionalmente attivo di NF-kB
P53	=	Gene soppressore tumorale
RANKL	=	Receptor Activator Nuclear Factor -KappaB ligand
RNS	=	Reactive Nitrogen Species
ROS	=	Reactive Oxygen Species
SIRT	=	Silent Information Regulator
SOD	=	Superoxide Dismutase
STAT	=	Signal Transducers and Activators of Transcription
TAM	=	Tumour Associated Macrophages
TGF-beta	=	Transforming Growth Factor beta
TLR	=	Toll Like Receptor
TNF-α	=	Tumor Necrosis Factor-alfa
VCAM	=	Vascular Cell Adhesion Molecule
VEGF	=	Vascular Endothelial Growth Factor
Wnt	=	Wnt signaling pathways



Bibliografia

- Afzal e Afzal.** *Herbal Medicine (...)*. In: *Oxidative stress and antioxidant protection*. Ed. Armstrong e Stratton, 2016.
- Ahl et al.** *Curcumin induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/beta-catenin signaling*. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298:C1510-6.
- Aggarwal et al.** *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease*. Ed. Springer. New York, 2007.
- Aggarwal B.B.** *Prostate cancer and curcumin*. *Cancer Biology and Therapy* 2008; 7:1436-1440.
- Aggarwal B.B.** *Le spezie che salvano la vita*. Ed. Armenia, 2011.
- Aggarwal e Heber.** *Immunonutrition*. Ed. CRC Press, 2014.
- Ahmed et al.** *Biological basis for the use of botanicals in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a review*. *eCAM* 2005;2:301-308.
- Allott et al.** *Saturated fat intake and prostate cancer aggressiveness (...)*. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2016.
- Anand et al.** *Bioavailability of curcumin: problems and promises*. *Mol Pharm* 2007; 4:807-818.
- Balkwill e Mantovani.** *Inflammation and cancer: back to Virchow?* *The Lancet* 2001; 357: 539-545.
- Bassiouny et al.** *Curcumin and EGCG suppress apurineic /apyrimidinic endonuclease-1 and induce complete remission in B-cell non Hodgkin's lymphoma patients*. *Funct Food Health Dis* 2011;1:525-544.
- Bar-Sela et al.** *Curcumin as an anticancer agent (...)*. *Current Medicinal Chemistry* 2010; 17: 190-197.
- Bartolozzi E.** *Osteoartrosi*. EDMES, 2015.
- Bemis et al.** *Zyflamend (...) induces apoptosis of prostate cancer cells that lack COX-2 expression*. *Nutr Cancer* 2005; 52:202-212.
- Benelli et al.** *La dieta mediterranea (...)*. Ed. Partner-Graf, 2015.
- Benelli e Gavazzi.** *Sindrome metabolica, LUTS e patologia prostatica*. Ed Partner-Graf, 2016.
- Benny e Antony.** *Bioavailability of Biocurcumax (BCM-95)*. *Spices India* 2006;11-15.
- Berg.** *Chinese Herbal Medicine - Materia Medica - 3a Edition* Eastland Press, Seattle - USA, 2004.
- Berg et al.** *Active Holistic Surveillance: the nutritional aspect of delayed intervention in prostate cancer*. *J Nutr Metab* 2016.
- Bisht et al.** *Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin (Nanocurcumin) (...)*. *J Nanobiotechnology* 2007; 5:3.
- Bonci et al.** *A microRNA code for prostate cancer metastasis*. *Oncogene* 2016; 35:1180-1192.
- Bonetta e Di Pierro.** *Enteric-coated, highly standardized cranberry extract reduces risk of UTIs and urinary symptoms during radiotherapy for prostate carcinoma* *Cancer Mang Res* 2012; 4:281-286.
- Borghi e Cicero.** *Nutraceutici e alimenti funzionali in medicina preventiva*. Bononia University Press, 2011.
- Boztas et al.** *Synergistic interaction of paclitaxel and curcumin with cyclodextrin polymer complexation in human cancer cells*. *Molecular Pharmaceutics* 2013;10:2676-2683.
- Burgos-Moron et al.** *The dark side of curcumin*. *Int J Cancer* 2009;126:1771-1775.
- Cabrespine-Faugeras et al.** *Possible benefits of curcumin regimen in combination with taxane chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer treatment*. *Nutr Cancer* 2010; 62:148-153.
- Candran e Goel.** *A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis*. *Phytother Res* 2012; 26:1719-1725.
- Capasso et al.** *Fitoterapia*. Ed Springer-Verlag Italia, 2006.
- Capodice JL et al.** *Zyflamend in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a phase I clinical trial*. *J Soc Integr Oncol Spring* 2009;7:43-51.
- Carbonelli et al.** *Alphalipoic acid supplementation: a tool for obesity therapy?* *Curr Pharm Des.* 2010;16(7): 840-846.
- Casey et al.** *Cancer prevention and therapy through the modulation of the tumor microenvironment*. *Sem Cancer Biol* 2015; 35:S199-S223.
- Chabbi-Achengli et al.** *Serotonin is involved in autoimmune arthritis through Th17 immunity and bone resorption*. *Am J Pathol*, 2016 online.
- Chantre e Lairon.** *Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity*. *Phytomedicine* 2002;9:3-8.
- Chen J.** *Prevention of obesity associated colon cancer by EGCG and curcumin*. *Transl Gastrointest Cancer* 2012;1:243-249.
- Chen et al.** *The critical roles of miR-21 in anti-cancer effects of curcumin*. *Ann Transl Med* 2015; 3:330.

Chendil et al. Curcumin confers radiosensitizing effect in prostate cancer cell line PC-3. *Oncogene* 2004; 23:1599-1607.

Colquhoun et al. Metformin enhances the antiproliferative and apoptotic effect of Bicalutamide in prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2012; 15:346-352.

Comito et al. Cancer-Associated Fibroblasts and M2-polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression. *Oncogene* 2014; 33:2423-2431.

De Nunzio et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol* 2011; 60:106-117.

Di Pierro et al. A potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue (...). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19:4195-4202.

Doldi et al. Integrated gene and miRNA expression analysis of prostate cancer associated fibroblasts support a prominent role for IL-6 in fibroblast activation. *Oncotarget* 2015; 6: 31441-31460.

Dorai et al. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer (...). *Prostate Cancer and Prostate Diseases* 2000; 3:84-93.

Dorai et al. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer (...). *Prostate* 2001; 47:293-303.

Dorai et al. Curcumin inhibits prostate cancer bone metastasis by up-regulating bone morphogenesis protein-7 in vivo. *J Cancer Ther* 2014; 5:369-386.

Du et al. Curcumin inhibits cancer associated fibroblast-driven prostate cancer invasion through MAOA/mTOR/HIF-1 alpha signaling. *Int J Oncol* 2015; 47: 2064-2072.

Elad et al. Topical curcumin for the prevention of oral mucositis in paediatric patients: case series. *Altern Ther Health Med* 2013; 19: 21-24.

Ellem et al. Local aromatase expression in human prostate is altered in malignancy. *J Clin End Met* 2004; 89: 2434-2441.

Esmaily et al. An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals (...). *Chin J Integr Med* 2015; 21: 332-338.

Fajardo et al. The curcumin analog ca27 downregulates androgen receptor through an oxidative stress mediated mechanism in human prostate cancer cells. *Prostate* 2012; 72: 612-625.

Ganjali et al. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals (...). *Sci World J* 2014.

Garcia-Nino e Pedraza-Chaverri. Protective effect of curcumin against heavy metals-induced liver damage. *Food and Chemical Toxicology* 2014; 69: 182-201.

Goel e Aggarwal. Curcumin the golden spice from Indian saffron is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs. *Nutr Cancer* 2010; 62:919-930.

Grupp et al. High mitochondria content is associated with prostate cancer disease progression. *Molecular Cancer* 2013; 12:145.

Gupta et al. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol physiol* 2012; 39:283-299.

Gupta et al. Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *Biofactors* 2013; 39:2-13.

Gupta et al. Evaluation of antimicrobial activity of curcuma longa rhizome extract against *Staphylococcus aureus*. *Biotechnol Reports* 2015; 6:51-55.

Harris RE. COX-2 blockade in the chemoprevention of cancer of the colon, breast, prostate and lung. *Inflammopharmacology* 2009; 17:55-67.

Henke et al. Reduced contractility and motility of prostatic cancer associated fibroblasts after inhibition of Heat Shock Protein 90. *Cancer* 2016; 8:77.

Henrotin et al. Biological actions of curcumin on articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18:141-149.

Hu et al. Curcumin as a Potent and Selective Inhibitor of 11b-Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 (...) *PLOS one* 2013.

Hu et al. Curcumin as therapeutics for the treatment of head and neck squamous cell carcinoma by activating SIRT1. *Sci Rep* 2015 vol.5.

Huang et al. Zylamend reduces the expression of AR in a model of castrate-resistant prostate cancer. *Nutr Cancer* 2011;63:1287-1296.

Katz et al. Initial results of patients with early-stage prostate cancer on active holistic surveillance: Genitourinary Cancer Symposium Abstract 19 - 2016.

Killian et al. Curcumin inhibits prostate cancer metastasis in vivo by targeting the inflammatory cytokines CXCL1 and -2. *Carcinogenesis* 2012;33: 2507-2519.

Kim et al. Pathogenic role of HIF-1 alfa in prostate hyperplasia in the presence of chronic inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 183-194.

- Kim et al.** *Inhibitory effect of curcumin on testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat model.* *BMC - Complementary and Alternative Medicine* 2015; 15: 380-386.
- Kohli et al.** *Curcumin: a natural antiinflammatory agent.* *Indian J Pharm* 2005; 37:141-147.
- Komohara e Takeya.** *CAFs and TAMs: Maestros of the tumour microenvironment.* *Pathol* 2016; 240:211-223.
- Kowalska e Olejnik.** *Beneficial effects of cranberry in the prevention of obesity and related complication (...).* *J Functional Food* 2016; 20:171-181.
- Kulkarni et al.** *Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system.* *Psychopharm* 2008; 201:435-442.
- Kuninty et al.** *MicroRNA targeting to modulate tumor microenvironment.* *Frontiers in Oncology* 2016; 6.
- Kuptniratsaikul et al.** *Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study.* *Clin Interv in Aging* 2014; 9:451-458.
- Jang et al.** *Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters.* *Metabolism* 2008; 57:1576-1583.
- Jurenka** *Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa (...).* *Altern Med Rev* 2009;14:141-153.
- Lanzetta** *La dieta antiartrosi.* Ed. Giunti Demetra, 2015.
- Ledda et al.** *Meriva (...) in the control of BPH: a pilot, product evaluation registry study.* *Panminerva Med* 2012; 54:17-22.
- Lewis e Pollard.** *Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments.* *Cancer Res* 2006;66:606-612.
- Li et al.** *Discovery and development of natural Heat Shock Protein 90 inhibitors in cancer treatment.* *Acta Pharm Sinica* 2012; 2:238-245.
- Li et al.** *Targeting AMPK for cancer prevention and treatment.* *Oncotarget* 2015; 6:7365-7378.
- Li et al.** *Combination of curcumin and bicalutamide enhanced the growth inhibition of androgen -independent prostate cancer cells (...).* *J Exper Clin Cancer Res* 2015; 34:46.
- Lim e Moon.** *Inflammatory fibroblast in cancer.* *Arch Pharm Res* 2016; 39:1021-1031.
- Lim et al.** *AMPK as a mediator of hormonal signalling.* *J Mol End* 2010; 44:87-97.
- Lin et al.** *A novel small molecule inhibits STAT3 phosphorylation and DNA binding activity and exhibits potent growth suppressive activity in human cancer cells.* *Molecular Cancer* 2010; 9:217.
- Lin et al.** *Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence.* *BMC Med* 2015; 13:3.
- Madan** *Turmeric – production, marketing and economics.* In: *Turmeric the genus curcuma.* Ravindran et al. CRC Press, 2007.
- Majeed e Majeed** *Curry Powder to clinical significance.* NutriScience Publishers, LLC 2015.
- Malavolta e Mulè.** *Nutraceutici ed alimenti funzionali nella patologia osteoarticolare cronica.* In: *Borghi e Cicero. Nutraceutici e alimenti funzionali in medicina preventiva.* Bononia University Press, 2011.
- Mimeault e Batra.** *Potential applications of curcumin and its novel synthetic analogs (...).* *Chinese Medicine* 2011; 6:31.
- Moghadamtousi et al.** *A review on antibacterial, antiviral and antifungal activity of curcumin.* *Biomed Res Int* 2014.
- Mohammadi et al.** *Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients (...).* *Phytother Res* 2013; 27:374-379.
- Mukhopadhyay et al.** *Curcumin downregulates cell survival mechanisms in human prostate cancer cell lines.* *Oncogene* 2001; 20:7597-7609.
- Nakamura K.** *Curcumin down-regulates AR gene expression and activation in prostate cancer cell lines.* *Int J Oncol* 2002; 21:825-830.
- Oshima et al.** In: *Cancer and inflammation mechanisms.* Ed. Wiley, 2014
- Palacios et al.** *Radiosensitization in prostate cancer: mechanisms and targets.* *BMC Urology* 2013; 13:4.
- Pall e Levine** *Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, antiinflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors.* *Acta Physiologica Sinica* 2015; 67:1-18.
- Panahi et al.** *Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis (...).* *Phytother Res* 2014; 28:1625-1631.
- Panahi et al.** *Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid -piperine combination in subjects with metabolic syndrome (...).* *Clin Nutr* 2015.
- Panahi et al.** *Mitigation of systemic oxidative stress by curcuminoids in osteoarthritis (...).* *J Diet Suppl* 2016;13:209-220.
- Piccolella et al.** *Modulators of estrogen inhibit proliferation and migration of prostate cancer cells.* *Pharm Res* 2014; 79:13-20.
- Purshotam Kaushik.** *Haridra (Turmeric): antibacterial potential.* Chaukhambha Sanskrit Series Office, 2003.
- Rafailov et al.** *The role of Zyflamend, an herbal antiinflammatory, as a potential chemopreventive agent against prostate cancer: a case report.* *Integrative Cancer Therapies* 2007; 6:74-76.

Sahebkar et al. Are curcuminoids effective C reactive protein lowering agents in clinical practice. Evidence from a meta-analysis. *Phytother Res* 2014; 28: 633-642.

Sahebkar et al. Effect of curcuminoids on oxidative stress (...). *J Funct Food* 2015.

Sandur et al. Zylamend (...) inhibits invasion, suppresses osteoclastogenesis, and potentiates apoptosis through down-regulation of NF- κ B activation and NF- κ B regulated gene products. *Nutr Cancer* 2007; 57:78-87.

Shah et al. Targeting pioneering factor and hormone receptor cooperative pathways to suppress tumor progression. *Cancer Res* 2012; 72:1248-1259.

Shankar e Srivastava. Involvement of Bcl-2 family members PIK/Akt and mitochondrial p53 in curcumin induced apoptosis in prostate cancer. *Int J Oncol* 2007; 30:905-918.

Shanmugam et al. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules* 2015 20: 2728-2769.

Shi et al. Antitumor agents 290. Design, synthesis, and biological evaluation of new LNCaP and PC-3 cytotoxic curcumin analogs conjugated with anti-androgens. *Bioorganic Med Chemistry* 2012; 20:4020-4031.

Shoba et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998; 64: 353-356.

Siddiqui et al. Green tea polyphenol EGCG blunts androgen receptor function in prostate cancer. *FASEB J.* 2011;25:1198-1207.

Singh e Aggarwal. Activation of transcription factor NF- κ B is suppressed by curcumin. *J Biol Chem* 1995; 270:24995.

Soto-Urquieta et al. Curcumin restores mitochondrial functions and decreases lipid peroxidation in liver and kidneys of diabetic db/db mice. *Biological Research* 2014; 47:74.

Spratt et al. Metformin and prostate cancer. *EAU* 2013; 63:709-716.

Suwankesawong. Adverse event associated with turmeric preparation: consumer reporting experiences. In: *Second International Conference on improving use of medicines.* Chiang Mai, Thailand. 2004.

Tamvakopoulos et al. Metabolism and anticancer activity of the curcumin analogue, dimethoxycurcumin. *Clin Cancer Res* 2007; 13:1269-1277.

Tang e Chen. Curcumin protects hepatic stellate cells against leptin-induced activation in vitro by accumulating intracellular lipids. *Endocrinology* 2010; 151:4168-4177.

Teiten et al. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer. *Genes Nutr* 2010; 5:61-74.

Teiten et al. Anti-proliferative potential of curcumin in androgen-dependent prostate cancer cells occurs through modulation of the Wingless signaling pathway. *Int J Oncol* 2011; 38: 603-611

Tyagi et al. Bactericidal activity of curcumin is associated with damaging of bacterial membrane. *PLoS ONE* 2015:10.

Towheed et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 4.

Um et al. Curcumin attenuates diet-induced hepatic steatosis by activating AMPK. *Basic Clinic Pharmacol Toxicol* 2013; 113:152-157.

Umar et al. Piperine ameliorates oxidative stress, inflammation and histological outcome in collagen induced arthritis. *Cellular Immunology* 2013; 284: 51-59.

Vermeulen et al. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002; 5: 98-102.

Vidlar et al. Cranberry fruit powder improves lower urinary tract symptoms in men (...). *World J Urol* 2016; 34: 419-424.

Volak et al. Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen, and paracetamol (acetaminophen) pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharm* 2013; 75: 450-462.

Yallapu et al. Beta-cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2010; 79:113-125.

Yan J et al. Zylamend inhibits the expression and function of androgen receptor and acts synergistically with bicalutamide to inhibit prostate cancer cell growth. *Prostate* 2012; 72:244-252.

Yeon et al. Curcumin produces an antihyperalgesic effect via antagonism of TRPV1. *J Dent Res* 2010; 89:170-174.

Yoneda et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of non alcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007; 42:573-582.

Zadra et al. A novel direct activator of AMPK, inhibits prostate cancer growth by blocking lipogenesis. *EMBO molecular medicine* 2014; 6:519-538.

Zhang et al. Reducing effect of curcumin on expressions of TNF- α , IL-6 and IL-8 in rats with chronic non bacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010; 16:84-88.

Zhang et al. Curcumin analog WZ35 induced cell death via ROS-dependent ER stress and G2/M cell cycle arrest in human prostate cancer cells. *BMC Cancer* 2015; 15:866.

Curcuma e Curcuminoidi

Il controllo dell'infiammazione nella patologia osteoarticolare, metabolica e nel carcinoma della prostata.

Autori



Roberto Benelli

Presidente LILT Sezione di Prato
p. Direttore UO Urologia - Prato



Marco Gavazzi

Urologo - ASL Toscana Centro
p. Responsabile Sez. Endourologia - Prato

Prefazione



Bharat B. Aggarwal, Ph.D.

Founding Director - Inflammation Research Institute, San Diego
Former Professor of Experimental Therapeutics
Cancer Medicine and Immunology
The University of Texas - M. D. Anderson Cancer Center, Houston

con il contributo di:



Emanuela Bartolozzi
Medico nutrizionista



Elena Cecchi
Biologa

Finito di stampare nel mese di Gennaio 2017
c/o Partner-Graf srl
disponibile in formato PDF sui siti
www.partnergraf.it/editoria
www.legatumoriprato.it

Edizioni



Copia Omaggio