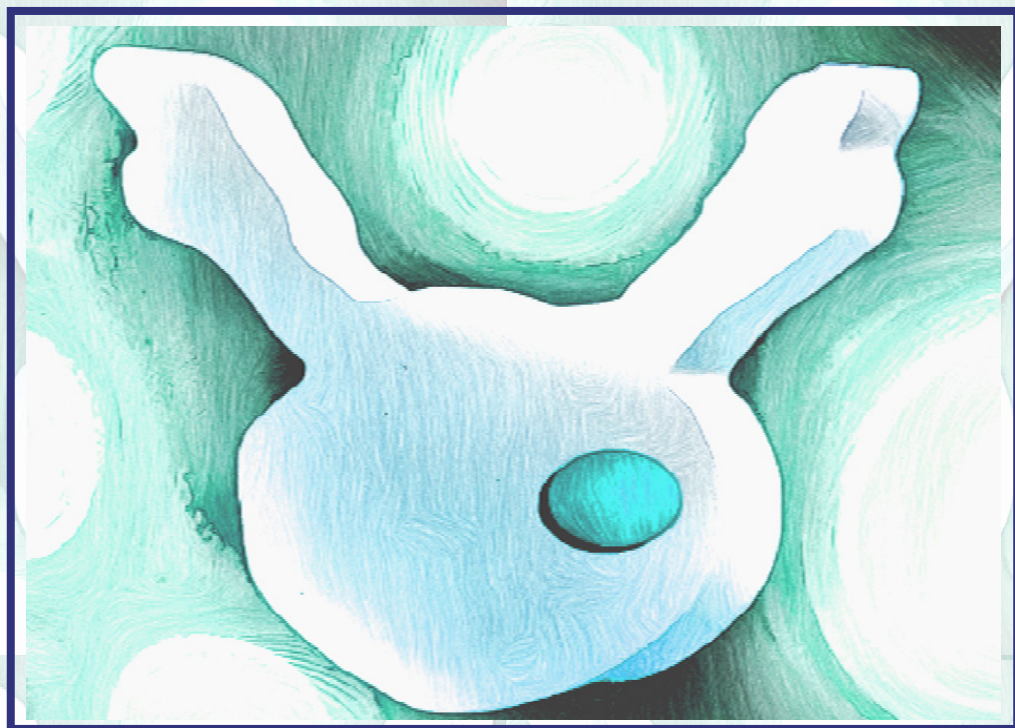




Roberto Benelli & Stefania Capecchi



Carcinoma della prostata e stress ossidativo

Ed. 2021



“Carcinoma della prostata e stress ossidativo”

INDICE

Introduzione: “una storia che inizia da lontano”.....	4
Il carcinoma della prostata in Italia nel 2020.....	9
Anatomia zonale della prostata e CaP	10
Carcinoma della prostata e stress ossidativo	12
Fattori di rischio correlati allo stress ossidativo.....	13
CaP: altri fattori di rischio	15
Stress ossidativo: possibili azioni preventive	16
I ROS nel carcinoma prostatico	17
Carcinoma della prostata: evoluzione	20
Fitocomposti dietetici e CaP	21
La salute della prostata a tavola	32
Approfondimenti	40
Conclusioni	48
Molecole e vie di segnale	53
Bibliografia	58

Introduzione: “una storia che inizia da lontano”

È trascorso più di mezzo secolo da quando, studente di Medicina e Chirurgia, ebbi l'occasione di conoscere il Prof. Bernardo Torchiana. L'incontro avvenne nella Clinica Chirurgica dell'Università di Firenze dove alcuni anni più tardi avrei conseguito la specializzazione in Chirurgia generale con il Prof. Luigi Tonelli.

Il Prof. Torchiana mi era stato indicato come specialista esperto per poter approfondire le mie modeste conoscenze sull'anatomia e la chirurgia della ghiandola prostatica. Non potevo immaginare che alcuni anni dopo (giugno 1972) sarei divenuto un suo collaboratore nella Divisione di Urologia dell'Ospedale “Misericordia e Dolce” di Prato e successivamente Aiuto (1978) e poi Direttore dell'UO di Urologia dal 15 giugno 1997 al 21 luglio 2007.

Dal 2010 collaboro con la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori Sezione di Prato. Il mio interesse scientifico per lo studio della patologia prostatica benigna e maligna è iniziato da lontano ma è continuato nel tempo. Nell'esercizio della professione ho avuto l'occasione di seguire con il Dr. Marco Gavazzi centinaia di pazienti annotando puntualmente l'evoluzione clinica di questa patologia nelle differenti età e nelle condizioni cliniche più disparate. Ho sempre pensato che esistessero due entità cliniche di carcinoma prostatico (CaP): una che interessa soggetti relativamente giovani e l'altra che viene diagnosticata in soggetti anziani (over 70). Tali entità hanno un diverso comportamento evolutivo: più aggressivo nei soggetti relativamente giovani e, generalmente, a sviluppo lento negli anziani, al pari delle malattie croniche della terza età. In quest'ultimo caso la storia della neoplasia si correla molto con lo stile di vita come nelle malattie della senescenza. Ecco quindi che l'atteggiamento terapeutico dell'urologo può differire nel soggetto anziano, privilegiando la qualità della vita. Alla fine del 1980 iniziava una proficua collaborazione scientifica con il Dr. William R. Fair che era succeduto al Prof. Willet F. Withmore alla direzione della Divisione di Urologia al MSKCC di NY-NY. All'illustre urologo fummo indirizzati dal Prof. Alfiero Costantini



Bernardo Turchiana



William R. Fair



Michelangelo Rizzo e Roberto Benelli



Marco Carini

con il quale avevo conseguito la specializzazione in Urologia. Il Dr. Withmore e, in seguito, il Dr. Fair pur essendo validi chirurghi confermavano, in qualche modo, le mie aspettative raccomandando “la vigile attesa” piuttosto che l'intervento chirurgico in pazienti anziani con tumori prostatici con un basso Gleason score e con limitata capacità aggressiva. Infatti consideravano la neoplasia dell'anziano come una patologia cronica al pari delle malattie metaboliche e degenerative della terza età da seguire nel tempo. In seguito è stato appurato come negli ultrasettantenni aumenti il rischio di sovradiagnosi e di over treatment quando si utilizza l'antigene prostatico specifico (PSA), in tutte le sue varianti, come test di diagnosi precoce tanto che fino ad oggi non ha mai preso il via un progetto nazionale di prevenzione secondaria del carcinoma della prostata, mentre sussiste l'invito ad adottare scelte equilibrate e ragionevoli quando si affronti questa patologia nell'anziano. Questi preziosi insegnamenti ci hanno accompagnato lungo tutta la professione potendo verificare la loro fondatezza scientifica.

Sono grato al Prof. Turchiana, ai compianti Prof. Alfiero Costantini e Prof. Michelangelo Rizzo, e al Prof. Marco Carini, illustre successore nella cattedra di Urologia di Firenze, che ci hanno accompagnato nello studio del CaP ed hanno apprezzato e sostenuto tutte le nostre iniziative scientifiche. Nonostante che questa esperienza continui da tanti anni rimane ancora vivo il desiderio di comprendere la storia naturale del carcinoma della prostata, variabile da malato a malato e spesso condizionata dall'età di insorgenza della neoplasia. Occorre quindi analizzare più compiutamente i rapporti di questa patologia con lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica avvicinando in tal modo la biologia molecolare alla clinica e cercando risposte plausibili.

Già negli anni '80 abbiamo iniziato ad osservare l'insorgenza di patologia prostatica in giovani pazienti obesi con sindrome metabolica (allora non ancora conosciuta come entità definita) e con infiammazione cronica. Inoltre risultava evidente come soggetti con infiammazione prostatica cronica, dopo molti anni, potevano andare incontro al carcinoma della prostata. Fin da allora emergeva un rapporto fra stile di vita, alimentazione, sedentarietà, infiammazione cronica e cancro tanto che, negli anni '80, ai pazienti dimessi dalla Divisione di Urologia veniva consegnata una dieta computerizzata (Benelli e Gavazzi. *Il computer in Urologia*. Ed. 1983.) e precise indicazioni sui comportamenti da seguire come misura preventiva. Esse venivano suggerite non solo ai pazienti sottoposti a trattamento chirurgico ma anche a quelli in terapia ormonosoppressiva per CaP sottolineando il rischio di ripresa della malattia nei primi e anche l'aumento di incidenza di complicanze cardiovascolari in soggetti in trattamento ormonale.

Dopo l'incontro con il Prof. Aggarwal ed il Prof. De Marzo al Convegno internazionale sul carcinoma della prostata, tenuto a Firenze nel mese di novembre 2006, è aumentato il nostro interesse sui rapporti fra stile di vita, alimentazione, infiammazione e cancro. Il Prof. Aggarwal, in modo particolare, ci ha introdotti nel vasto mondo delle spezie e fatto conoscere la *Curcuma longa*, "The golden spice", e le sue proprietà antinfiammatorie e antitumorali anche nel cancro della prostata facendoci intravedere il loro possibile utilizzo nella prevenzione della neoplasia insieme alla correzione del regime alimentare e dello stile di vita.

Siamo rimasti però colpiti dai risultati dello studio SELECT (impiego della vitamina E come antiossidante nella prevenzione del CaP) che ha dimostrato un incremento dei casi di CaP nei soggetti trattati alla dose di 400 UI/die. Ciò significa che sostanze estrapolate ed utilizzate al di fuori della normale alimentazione possono ingenerare modificazioni cellulari e portare ad effetti opposti a quelli attesi.

Per questo motivo abbiamo cercato di approfondire quali siano le modificazioni che intervengono con l'alimentazione ed i rapporti fra carcinoma della prostata, stress ossidativo e infiammazione facendo

intravedere possibili azioni preventive.

In questa pubblicazione si riprendono in esame i rapporti fra carcinoma della prostata e stress ossidativo sottolineando come questa patologia “inizi da lontano”. Essa può essere correlata con lo stile di vita, l'alimentazione, l'ambiente in cui viviamo tanto che le misure preventive che possono e devono essere messe in atto sono sovrapponibili a quelle utili per le malattie croniche della terza età. Esse devono agire a più livelli, e non solo sul piano urologico, se vogliamo tentare di ridurre l'incidenza della neoplasia che, ad oggi, è al primo posto fra i tumori del sesso maschile.

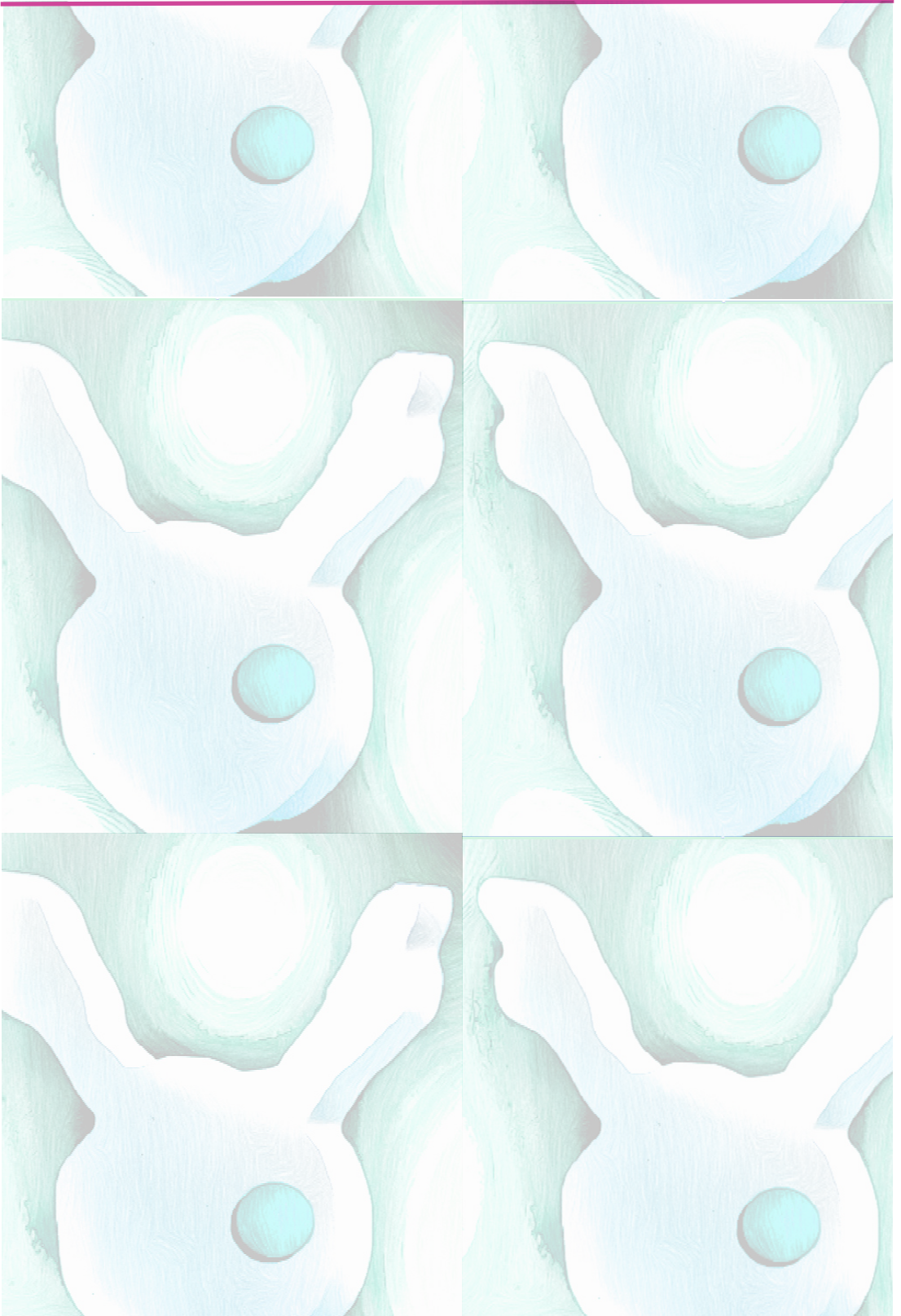
La pubblicazione si avvale della collaborazione della Dott.ssa Stefania Capecchi, farmacista e nutrizionista, che opera alla LILT Sezione di Prato e del Dr. Marco Gavazzi, urologo, che ha partecipato attivamente alle numerose ricerche sul CaP.

Ringrazio tutti i collaboratori che hanno preso parte a questa iniziativa editoriale e tutti i miei Maestri che mi hanno sempre incoraggiato, ma in modo particolare il compianto Dott. Carlo Montaini che mi ha sostenuto nei momenti difficili nello svolgimento della mia professione.

Dr. Roberto Benelli

(Presidente LILT Sezione di Prato)

Prato, 15 Giugno 2021



Carcinoma della Prostata e stress ossidativo

Il Carcinoma della prostata in Italia nel 2020

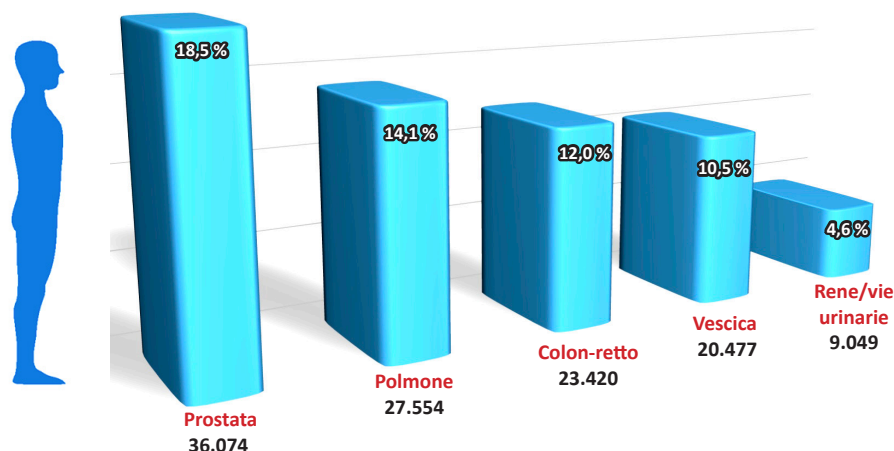
Il carcinoma della prostata (CaP) è una neoplasia maligna ad alta incidenza nei Paesi occidentali: si manifesta per lo più dopo i 55 anni e rappresenta un'evenienza comune in soggetti di età superiore agli 80 anni. Oggi tuttavia la diagnosi di neoplasia risulta in aumento anche in giovani adulti (*Bleyer et al., 2019*).

Il CaP rappresenta la neoplasia più frequente in Italia nel 2020 con 36.074 casi stimati, pari al 18,5%, su un totale di 194.754 nuovi casi di neoplasia maligna nel sesso maschile.

Seguono il tumore del polmone (27.554 casi = 14,1%), del colon-retto (23.420 casi = 12%), della vescica (20.477 casi = 10,5%), del rene/vie urinarie (9.049 casi = 4,6%), del fegato (8978 casi = 4,6%). Se prendiamo in considerazione le classi di età risulta che il CaP è la neoplasia più frequente da 50 a 69 anni e negli ultrasessantenni con il 22% ed il 20% di casi incidenti. Nell'arco temporale 2008-2016 i dati di incidenza disponibili dimostrano un aumento medio annuo del 3,4% negli uomini al di sotto dei 50 anni (*Fonte AIRTUM - I numeri del cancro in Italia. Ed. 2020*).

Tumori maligni in Italia nel 2020 nel sesso maschile

(I 5 tumori più frequenti nel sesso maschile su un totale di 194.754 casi stimati)



Anatomia zonale della prostata e CaP

La prostata è una ghiandola fibro-muscolare che è suddivisa in tre zone principali: a) zona centrale (CZ); b) zona di transizione (TZ); c) zona periferica (PZ). Una quarta zona (AZ), situata anteriormente alla ghiandola, è costituita da stroma fibro-muscolare che si fonde con il tessuto del diaframma urogenitale ed è sprovvisto di strutture ghiandolari (McNeal, 1981).

♦ La **zona centrale**, circondata dai dotti eiaculatori, comprende circa il 25% del volume prostatico. In questa zona il CaP si manifesta in meno del 5% dei casi;

♦ la **zona di transizione**, localizzata centralmente, circonda l'uretra e comprende circa il 5-10% del volume prostatico. Le ghiandole di questa zona sono quelle che tipicamente vanno incontro ad iperplasia prostatica benigna (IPB);

♦ la **zona periferica**, localizzata posteriormente, comprende circa il 70 % del volume della prostata. I dotti delle ghiandole presenti si svuotano verticalmente nell'uretra prostatica. Questa particolare disposizione anatomica può spiegare la tendenza al reflusso intraprostatico di urina in questa sede e alla formazione di calcoli prostatici costituiti da fosfati con mantelli sovrapposti di urati ed ossalati di calcio. Spiega inoltre l'elevata incidenza di prostatiti acute e croniche. Il carcinoma prostatico si manifesta nella più alta percentuale dei casi (70-80%) nella zona periferica che è poco

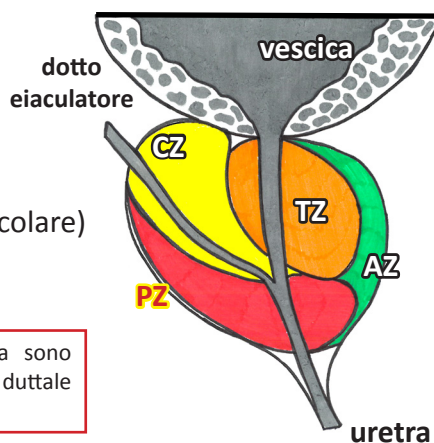
"Prostata: Anatomia zonale" (McNeal, 1981)

CZ=Zona centrale

TZ=Zona di transizione (IPB)

PZ=Zona periferica (CaP)

AZ=Zona anteriore (stroma fibromuscolare)



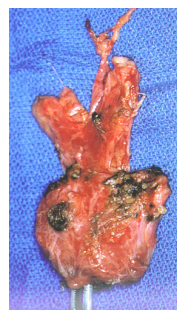
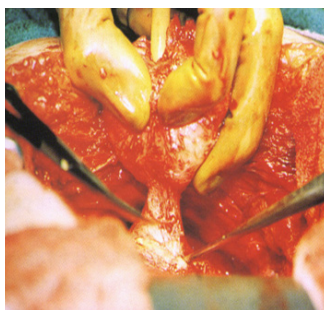
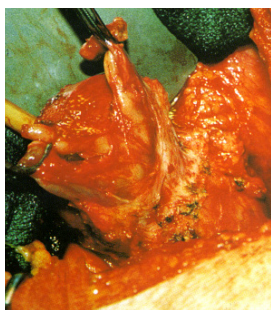
Il 90-95% dei tumori maligni della prostata sono adenocarcinomi acinari; seguono il carcinoma duttale ed il carcinoma neuroendocrino.

perfusa e più suscettibile allo stress ossidativo e all' infiammazione. Ha invece un' incidenza del 20-25% nella zona di transizione da dove prendono origine CaP che hanno caratteristiche patologiche più favorevoli e una maggiore sopravvivenza (*Lee et al., 2015*).

Nella prostata l'ormone testosterone viene convertito in diidrotestosterone (DHT) dalla 5-alfa-reduttasi. DHT stimola la crescita e lo sviluppo della ghiandola ed ha rilevanza nella IPB.

La ghiandola prostatica accumula nelle sue cellule elevati livelli di zinco (Zn); elemento fondamentale per la sua attività. L' aumento di Zn nei mitocondri inibisce l'attività dell' aconitasi mitocondriale e previene l'ossidazione del citrato in isocitrato che inizia la prima fase del ciclo di Krebs. La sua inibizione riduce l'energia necessaria per una eccessiva proliferazione cellulare. Il citrato, di conseguenza, viene secreto nel liquido prostatico dove svolge un ruolo essenziale nella spermiogenesi. I tessuti prostatici neoplastici presentano bassi livelli di zinco (inferiori del 62-85%) e di citrati rispetto a quelli normali (*Li et al., 2020*).

Dall' epitelio ghiandolare della prostata vengono sintetizzate, per azione del testosterone, poliammine (putrescina, cadaverina, spermidina, spermina) che successivamente sono secrete nel liquido seminale. Queste sostanze sono coinvolte in numerosi processi biologici inclusi la proliferazione cellulare, la regolazione del ciclo mitotico e la sintesi proteica. Esse interagiscono con gli acidi nucleici (DNA, RNA), proteine e lipidi e rivestono un ruolo anche nella crescita cellulare neoplastica (*Schipper et al., 2003*).



Carcinoma della prostata: Prostatovesicolectomia radicale retropubica

(In memoria dell'amico Dr. William R. Fair - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center - NY-NY)

Carcinoma della prostata e stress ossidativo

Lo stress ossidativo è una condizione caratterizzata da uno squilibrio fra la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (**ROS** = *Reactive Oxygen Species*) e dell'azoto (**RNS** = *Reactive Nitrogen Species*) e le possibilità di neutralizzazione degli stessi da parte dei sistemi antiossidanti dell'organismo. Lo stress ossidativo è responsabile di uno stato infiammatorio cronico che riveste un ruolo importante nelle malattie metaboliche, cardiovascolari, neurodegenerative e nei tumori. Il CaP origina più frequentemente nella zona periferica della prostata che è più suscettibile all'infiammazione cronica ed allo stress ossidativo.

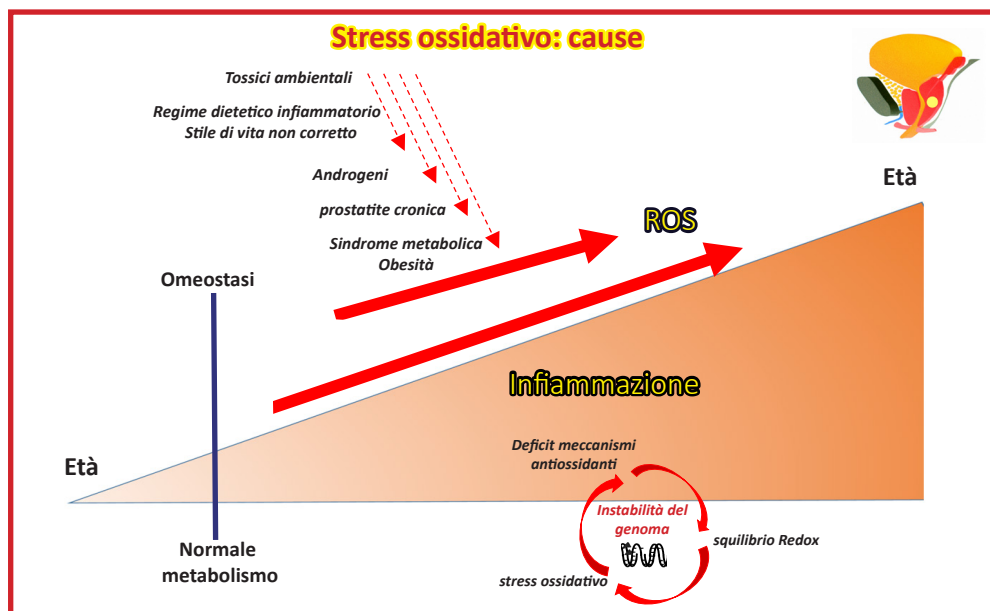
Numerose evidenze fanno pensare che lo stress ossidativo, caratterizzato da elevati livelli di radicali liberi ed in particolar modo da specie reattive dell'ossigeno, contribuisca alla carcinogenesi ma anche alla progressione della neoplasia e all'insorgenza di androgeno-indipendenza (Fajardo, 2014; Shiota et al., 2014).

ROS in eccesso, legandosi alle proteine, ai lipidi (perossidazione lipidica) e agli acidi nucleici, determinano mutazioni cellulari che aprono la strada alla trasformazione neoplastica e alla diffusione di cloni cellulari mutati. Inoltre attivano segnali protooncogeni endocellulari e riducono i meccanismi apoptotici in favore di quelli che contribuiscono alla sopravvivenza cellulare. Da un punto di vista molecolare lo stress ossidativo aumenta l'attività dei fattori di trascrizione NF- κ B e AP-1 che nel CaP sono attivati costitutivamente. Inoltre il fattore antiossidante Nrf2, a cui è deputato il controllo dell'espressione degli enzimi protettivi, presenta un'alterata regolazione nel CaP. NF- κ B ed AP-1 inducono proteine pro-infiammatorie (citochine e chemochine), disfunzione dell'attività dei mitocondri e disregolazione di geni coinvolti nella proliferazione cellulare, nell'attività antiapoptotica, nell'invasione neoplastica e nelle metastasi. Lo stress ossidativo è anche in grado di attivare i segnali PI3K/Akt e MAPK e inattivare numerose proteine, incluse quelle addette alla riparazione del DNA e all'apoptosi ma anche altre vie di segnale e meccanismi enzimatici.

Fattori di rischio correlati allo stress ossidativo

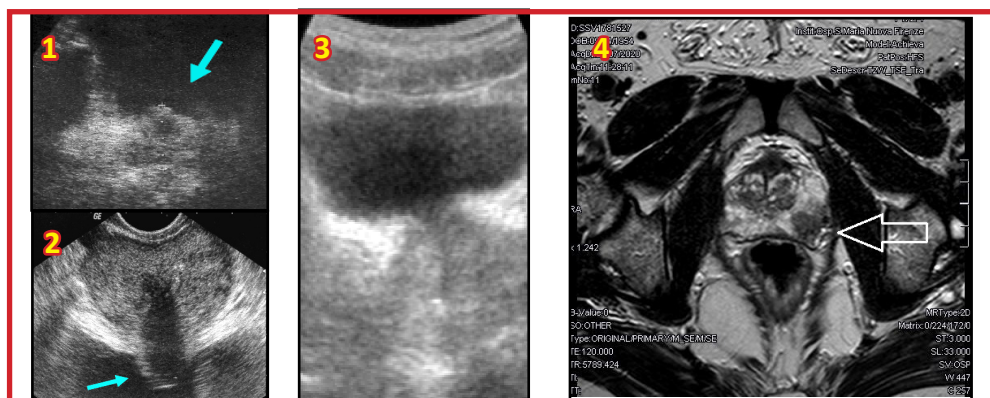
Numerose condizioni inducono la formazione di ROS:

- **età (Age):** le cellule del sistema immunitario con l'invecchiamento producono molecole infiammatorie in modo costante (fenomeno noto come *inflammaging*) e specie reattive dell'ossigeno (ROS). Con l'avanzare dell'età inoltre si riducono le difese antiossidanti ed il tessuto prostatico si modifica e passa da uno stato ossidativo neutro ad una condizione pro-ossidante che facilita la trasformazione neoplastica;
- **fattori dietetici:** la dieta ipercalorica ricca di carboidrati semplici, grassi saturi e idrogenati, proteine animali determina un aumento della produzione di RONS (*Reactive Oxygen and Nitrogen Species*) e stress ossidativo. È stata rilevata una positiva associazione fra consumo di latte e latticini (contenuto in grassi saturi, proteine, lattosio, IGF-1 e carico ormonale dal trattamento che gli animali possono subire negli allevamenti intensivi) e rischio di CaP, mentre il pomodoro cotto (licopene) ridurrebbe il rischio (Wilson, 2019). È possibile anche un'influenza indiretta del microbiota intestinale (citochine, cellule immunitarie modificate, metaboliti batterici) che nei soggetti con CaP è ricco di *Bacteroides* e *Streptococcus spp* (Matsushita et al., 2020);
- **inattività fisica, sindrome metabolica e obesità:** causano infiammazione cronica, produzione di ROS e stress ossidativo. L'obesità è associata ad un più alto rischio di CaP in una forma avanzata;
- **stile di vita non corretto:** l'abitudine al **fumo** riveste un ruolo pro-ossidante. Nel fumo di sigaretta sono presenti ossidanti altamente reattivi che per via ematica possono danneggiare vari organi e apparati; hanno azione carcinogena e possono contribuire alla progressione del CaP;
- **fattori ambientali:** tossici e cancerogeni ambientali sono in grado di indurre stress ossidativo e causare danni biologici;
- **fattori ormonali:** gli ormoni maschili, pur essendo indispensabili per la crescita e lo sviluppo della prostata, sono anche implicati nella carcinogenesi prostatica come iniziatori e promotori. Gli androgeni infatti inducono la produzione di ROS nei tessuti prostatici.



Secondo Basu et al. (2009) la causa più importante della produzione di radicali liberi, indotta dagli androgeni, è l'ossidazione delle poliammine di cui è ricco il tessuto prostatico. L'eccessivo catabolismo di queste sostanze determina una rilevante risposta infiammatoria. Anche gli estrogeni hanno un ruolo nella iniziazione e progressione tumorale;

● **fattori locali:** infezioni sessuali, infiammazione prostatica cronica, atrofia infiammatoria proliferativa (PIA) (De Marzo, 2007)), rappresentano fattori di rischio di CaP. ROS, prodotti in alte concentrazioni nel tessuto prostatico in presenza di prostatite cronica, determinano un danno tissutale e danni ossidativi del DNA



I.S 65a.: neoplasia prostatica diagnosticata nel 2020 (RM T2 assiale - foto 4) in Pz. con prostatiti recidivanti da E. coli, sottoposto a PVP di lobo medio (ecografia sovrapubica ed endorettale prima e dopo intervento endoscopico - Foto 1-2-3) nel 2005.

da cui può derivare l'attivazione di vie di segnale che promuovono la crescita, la resistenza all'apoptosi e la carcinogenesi (Foto 1-4) (Paulis, 2018). Fra le infezioni quelle da E. coli possono esporre la prostata a lipopolisaccaridi batterici (LPS) che, stimolando i recettori TLR4 (ligando di LPS), inducono infiammazione cronica, produzione di ROS e la carcinogenesi (Ou et al., 2018). Anche infezioni a trasmissione sessuale quali quella da papillomavirus umano HPV-16 rappresentano un emergente fattore di rischio (Singh et al., 2018; Russo et al., 2020). L'ipossia può contribuire alla carcinogenesi prostatica per attivazione degli inflammasomi NLRP3 e AIM2: numerosi stimoli (cristalli di acido urico, reflusso urinario, batteri o funghi) possono attivare citochine pro-infiammatorie mediate dall'inflammasoma e lo sviluppo del CaP (He et al., 2018). *In conclusione molti fattori sono in grado di aumentare lo stress ossidativo nei tessuti prostatici contribuendo alla patogenesi della neoplasia ed alla sua progressione anche in adulti giovani.*

CaP: altri fattori di rischio

- **etnia:** le popolazioni nera afro-americana e caucasica presentano un rischio maggiore di CaP rispetto alla popolazione asiatica. In quest'ultima un aumento di incidenza della neoplasia si verifica quando vengono modificati il regime alimentare e lo stile di vita, ad esempio a seguito di fenomeni migratori;
- **storia familiare** positiva per carcinoma della prostata;
- **fattori genetici:** analisi genomiche sono in grado di identificare, in una bassa percentuale di pazienti, **mutazioni dei geni BRCA-1 e 2** (*Breast Related Cancer Antigens 1-2*) che sono stati inizialmente scoperti nelle donne con tumore al seno ed all'ovaio, e la **mutazione del gene ATM** (*Ataxia Telangiectasia Mutated*). **Le mutazioni non sono necessariamente ereditarie come avviene per altri tumori (seno e ovaio): infatti possono manifestarsi anche nel 20-30% dei casi con CaP avanzato.** In questi pazienti le terapie con farmaci quali Olaparib (inibitore PARP) (*Poli ADP-ribosio polimerasi* = complesso enzimatico coinvolto nella riparazione dei danni del DNA), rallentano la progressione del CaP anche nei casi trattati con le più recenti terapie ormonali (enzalutamide e abiraterone) e divenuti resistenti (de Bono et al., 2020; Stellato, 2020).

Stress ossidativo: possibili azioni preventive

Lo stress ossidativo può essere contrastato adottando alcune misure preventive e idonei comportamenti:

- **regime dietetico antinfiammatorio** moderatamente ipocalorico, con ridotto consumo di carboidrati semplici, grassi totali, grassi saturi e idrogenati trans ma ricco di carboidrati integrali, grassi omega-3, vegetali e frutta con apporto di minerali, fibre dietetiche, vitamine, ed in particolare flavonoidi e composti fenolici, glucosinolati, carotenoidi, aromi e spezie con attività antiossidante, antinfiammatoria, antitumorale;

- **restrizione calorica** riduce lo stato infiammatorio, la glicemia, i livelli di insulina, l'IGF-1, attiva il gene AMPK che inibisce l'espressione di mTOR, riduce lo stress ossidativo e inibisce le citochine pro-infiammatorie;

- **attività fisica quotidiana di moderata intensità** ha attività antinfiammatoria con riduzione dei markers dell'infiammazione;

- **prevenzione del sovrappeso, della sindrome metabolica e della obesità;**

- **prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse.** Esse sono causa di prostatiti che determinano danni ossidativi da eccessiva produzione di ROS per attivazione di cellule infiammatorie;

- **la cura dell'ambiente per evitare l'inquinamento.**

Tossici ambientali sono pro-ossidanti e causano danni biologici attraverso la produzione di radicali liberi. Molte delle sostanze (ad esempio pesticidi) sono disregolatori endocrini in grado di legarsi a recettori ormonali favorendo con questo meccanismo l'insorgenza di tumori (seno, prostata, ecc.).

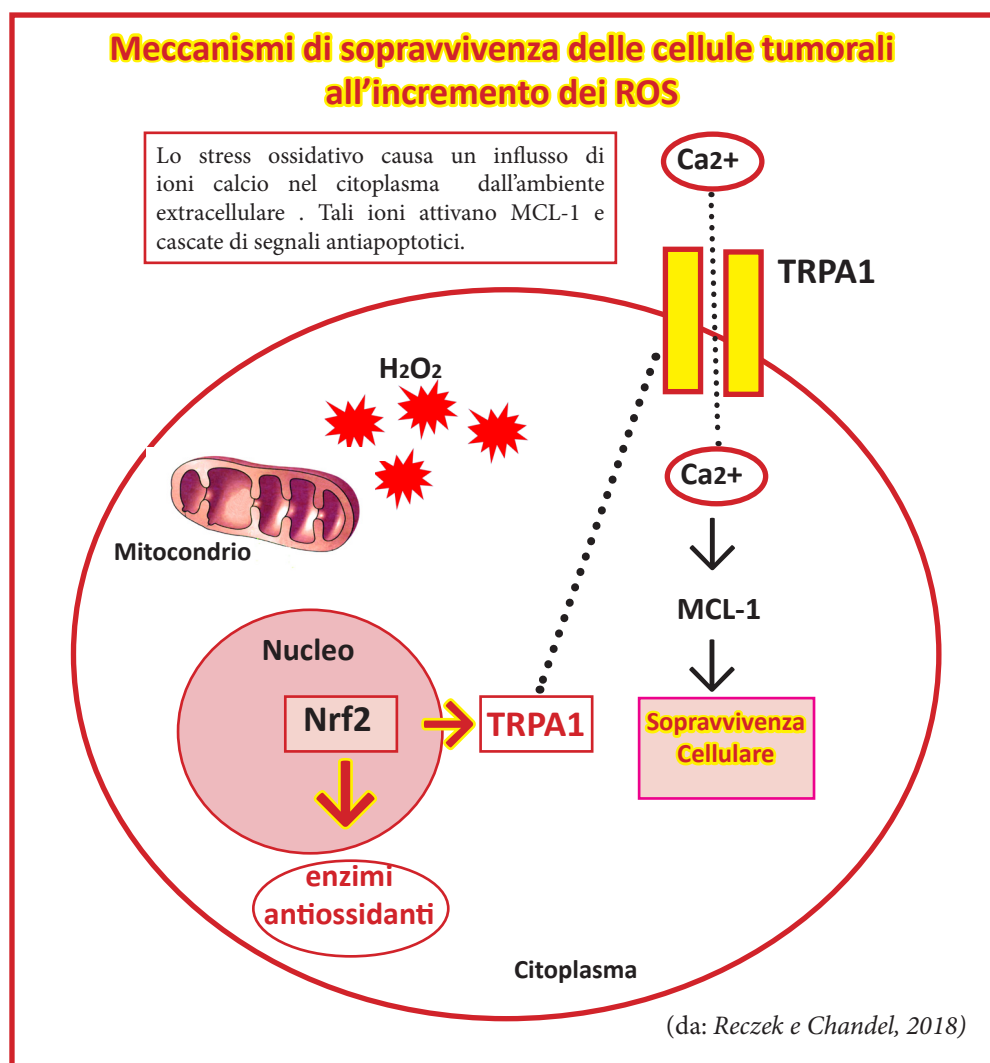
- **evitare la somministrazione di integratori alimentari ad alti dosaggi ed in modo continuativo per non incorrere in effetti dannosi e pro-cancerogeni** ma variare la dieta in modo da poter acquisire tutti i nutraceutici con attività protettiva per l'organismo.

L'adozione di misure di prevenzione fin dalla giovane età può ridurre l'incidenza di malattie degenerative e tumorali della terza età e l'incidenza del carcinoma della prostata.

I ROS nel carcinoma prostatico

Le cellule neoplastiche in fase di moltiplicazione sono caratterizzate da un aumento del numero dei mitocondri che risulta variabile in base al fabbisogno energetico. Essi producono elevati livelli di ROS che sono superiori a quelli che derivano dal normale metabolismo cellulare. I radicali dell'ossigeno regolano l'espressione di numerosi geni attraverso i fattori di trascrizione Nrf2 e NF-κB. Il primo regola la trascrizione di centinaia di geni, molti dei quali hanno funzioni antiossidanti e citoprotettive. Il secondo è il regolatore più importante dell'infiammazione e riveste un ruolo di primo piano nella carcinogenesi. Normalmente un eccesso di stress ossidativo determina la morte cellulare con un meccanismo caspasi dipendente (vedi Approfondimenti). Le cellule neoplastiche, al contrario, si adattano ad elevati livelli di specie reattive dell'ossigeno per sopravvivere e moltiplicarsi e sfruttano la loro capacità di attivare l'infiammazione per stimolazione del fattore NF-κB. Per eludere l'apoptosi sono in grado di iperegolare il fattore di trascrizione Nrf2 ma possono promuovere la loro sopravvivenza anche attraverso i canali del calcio (Takahashi et al., 2018; Reczek e Chandel, 2018). Nelle cellule tumorali Nrf2 è infatti in grado di indurre l'espressione di TRPA1 (*Transient Receptor Potential Ankyrin 1* = membro della famiglia di proteine TRP del canale ionico) che attiva programmi di sopravvivenza e antiapoptotici ioni-calcio dipendenti attraverso la fosforilazione delle proteine di segnalazione RAS-ERK, PI3K/Akt, mTOR e l'espressione della proteina anti-apoptotica MCL-1 (*Myeloid Cell Leukemia-1*). Essa fa parte della famiglia delle proteine Bcl-2 che favoriscono la sopravvivenza cellulare. Più in particolare, in risposta al perossido di idrogeno (H₂O₂) (specie reattiva dell'ossigeno prodotta nei mitocondri) Nrf2 trasloca nel nucleo dove induce l'espressione di enzimi antiossidanti, come quelli coinvolti nella sintesi e nell'utilizzo del glutathione (GSH), la glutathione perossidasi e la perossiredoxina (*meccanismo canonico*): ma anche, con un meccanismo "non canonico", attraverso l'espressione di TRPA1 per aumento della concentrazione

endocellulare di ioni calcio che attiva cascate di segnali antiapoptotici e di sopravvivenza cellulare mediante la proteina MCL-1. I ROS, in conclusione, possono esercitare la loro funzione come molecole di segnale atte a promuovere la sopravvivenza di cellule tumorali e la capacità proliferativa utilizzando TRPA1. I ROS inoltre attivano le metalloproteinasi della matrice cellulare, l'angiogenesi e promuovono la resistenza alla castrazione attraverso l'attivazione aberrante del recettore androgenico (AR) anche in presenza di bassi livelli di androgeni. Vista l'importanza di TRPA1 nell'insorgenza di resistenza tumorale allo stress ossidativo, inibitori di TRPA1 potrebbero essere utili come agenti anticancro.



Le cellule tumorali, pur tollerando elevati livelli di ROS per i complessi meccanismi molecolari descritti, risultano però più sensibili ad un repentino incremento dello stress ossidativo che può causarne la morte. Questo fenomeno può essere utilizzato a scopo terapeutico e potrebbe spiegare come alcuni composti con azione antiossidante e pro-ossidante, quali il curcumin (*Curcuma longa*), possano esercitare attività antitumorale con un duplice meccanismo: riduzione dei ROS nelle cellule normali (attività antiossidante) e incremento degli stessi (attività pro-ossidante) solo nelle cellule tumorali in attiva moltiplicazione. Con questi meccanismi è forse possibile spiegare la risposta favorevole ottenuta con il solo trattamento con curcumin C3-complex Sabinsa® alla dose di 10 g al dì in un paziente con carcinoma prostatico metastatico ormono-refrattario caratterizzato da valori di PSA totale pari a 10.566 ng/ml e marcata sintomatologia dolorosa. La sospensione dei trattamenti in corso e la sostituzione degli stessi solo con curcumin, associato a *Piper nigrum*, ha determinato l'abbattimento del PSA che nel giro di quattro settimane ha raggiunto il valore di 2882 ng/ml e corrispondentemente la regressione della sintomatologia dolorosa ed il miglioramento dello stato generale per alcuni mesi. L'eccezionale risposta clinica ottenuta dal paziente, ricoverato nell'UO Urologia dell'Ospedale di Prato, è stata oggetto di una precedente pubblicazione (*Benelli e Gavazzi, 2017*).

Omeostasi del Calcio nel Carcinoma prostatico

La disregolazione dell'omeostasi del calcio ha un ruolo importante nella progressione del CaP. Numerosi meccanismi che aumentano o diminuiscono gli ioni calcio e una varietà di proteine leganti il calcio regolano le fasi di sviluppo della neoplasia. Mentre alcuni meccanismi consentono alle cellule tumorali di mantenere livelli di ioni calcio favorevoli alla proliferazione, angiogenesi, migrazione e colonizzazione, altri meccanismi eludono il sovraccarico di ioni calcio che potrebbe portare ad apoptosi (*Ardura et al, 2020*).

Carcinoma della prostata: evoluzione

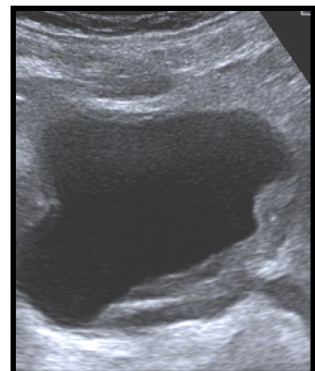
La maggior parte dei pazienti che ricevono la diagnosi prima dei 40 anni presenta una malattia meno differenziata con tendenza alla metastatizzazione, con metastasi ossee spesso litiche piuttosto che addensanti, e scarsa risposta alla terapia ormonale. I tassi di sopravvivenza in tali soggetti sono decisamente peggiori rispetto ai pazienti anziani in cui la neoplasia può decorrere come una malattia ad andamento cronico al pari delle malattie degenerative della terza età e con mortalità da attribuire spesso ad altre cause ed in modo particolare a patologia cardiovascolare. Di conseguenza è sempre utile mettere in atto azioni preventive che mirano a controllare lo stress ossidativo e l'infiammazione soprattutto nei soggetti con sindrome metabolica/obesità e nei pazienti in trattamento ormonale per CaP. La terapia adiuvante ormonosoppressiva che viene adottata nei soggetti con CaP è causa di osteoporosi, riduzione della massa magra, incremento della massa grassa, disfunzione sessuale, insulinoresistenza (già dopo 3-6 mesi di trattamento), diabete, sindrome metabolica, incremento del rischio di mortalità cardiovascolare soprattutto nei soggetti anziani *Basaria, 2013*) e deterioramento cognitivo (*Marandino et al., 2020*). Per questo motivo la terapia continuativa può essere sostituita con il trattamento intermittente soprattutto nelle forme non avanzate e in soggetti anziani. In questi casi questa modalità terapeutica ha la stessa efficacia della terapia continuativa ma con minori effetti metabolici e complicanze cardiovascolari.



Urografia e.v.: dilatazione vie urinarie e metastasi ossee addensanti da CaP.



Scintigrafia ossea: metastasi diffuse da CaP.



Ecografia: infiltrazione vescicale e dello sbocco ureterale sn in operato di prostatectomia per CaP.

Fitocomposti dietetici e CaP

Numerosi fitocomposti dietetici sono dotati di attività antitumorali nel CaP essendo in grado di modulare la produzione di ROS e lo stress ossidativo (attività antiossidante e pro-ossidante) e regolare il ciclo mitotico, le vie di segnale pro-apoptotiche ma anche antiapoptotiche e di sopravvivenza cellulare. Mentre la maggior parte dei composti bioattivi dietetici a basse dosi possiede capacità antiossidante, a dosi elevate può indurre attività pro-ossidante che può causare la morte delle cellule tumorali. La scarsa biodisponibilità dei fitocomposti ma anche la possibilità di risposte inappropriate rappresenta comunque un limite per un possibile e sicuro impiego clinico. È il caso della supplementazione con vit. E nello studio SELECT (*Selenium and vitamin E cancer prevention trial*) responsabile di un aumento del rischio di CaP del 17% che è attribuito ad un danno del DNA ed a promozione della trasformazione neoplastica (Albanes et al., 2014; Vivarelli et al., 2019).

I **flavonoidi dietetici** sono le classi più comuni di polifenoli in grado di inibire lo sviluppo di numerosi tumori (seno, colon-retto, prostata). Fra di essi risultano: antocianine, flavanoli (*catechine*: EGCG = Epigallo-Catechina-Gallato), isoflavoni (fitoestrogeni: *genisteina*, *daidzeina*, *gliciteina*), flavanoni (*naringenina*), flavoni (*tangeretina*, *apigenina*), flavonoli (*quercetina*, *fisetina*), flavono-lignani (*silimarina*), stilbeni (*resveratrolo*). Altri polifenoli attivi sono rappresentati da **acidi fenolici** (*acido ellagico*, *curcumin*), **componenti fenolici dell'olio di oliva** (secoiridoidi: *oleocantale*, *oleuropeina*, altri), **lignani dei semi di lino** (*seicosolariciresinolo*), **glucosinolati** (*isotiocianati*, *sulforafano*, *indolo-3-carbinolo*), **terpenoidi** (*licopene*), **alcaloidi** (*capsaicina*).

Alcuni fitocomposti destano un particolare interesse per la loro possibile azione preventiva:

- **antocianine**: sono composti antiossidanti in grado di eliminare la formazione di ROS intracellulari con meccanismo diretto o indiretto. Nel primo caso l'eliminazione dei radicali liberi è dovuta al loro potenziale di cedere elettroni /idrogeno ma anche alla capacità di assorbire i radicali dell'ossigeno.

L'attività antiossidante indiretta può essere dovuta al ripristino o all'incremento delle attività enzimatiche antiossidanti endogene (SOD, CAT, GPx). Alcuni antociani inoltre sono buoni chelanti di ioni metallici con i quali formano complessi stabili antocianina-metallo (Ullah *et al.*, 2019). Le antocianine possono esercitare effetti favorevoli in numerose patologie e nei tumori anche con altri meccanismi quali l'attivazione di AMPK, riducendo l'attivazione di IL-1 beta e del fattore di trascrizione NF-kB e la regolazione delle ciclossigenasi COX-2 e iNOS (Forni *et al.*, 2019). Il trattamento con antocianina di cellule di carcinoma prostatico DU-145 determina diminuzione dell'espressione di p53 e Bcl-2 e aumento dell'espressione BAX con incremento significativo dell'apoptosi. Determina inoltre diminuzione del PSA e dell'espressione del recettore androgenico AR (Ha *et al.*, 2015). Gli effetti benefici delle antocianine sulla salute e la loro crescente popolarità spiega la loro disponibilità sotto forma di nutraceutici e integratori alimentari per il trattamento dello stress ossidativo. Tuttavia per l'applicazione clinica di tali composti deve esserne valutata la tossicità.

● **epigallo-catechina-gallato (EGCG):** è un componente del tè verde che riveste il duplice ruolo di composto antiossidante e pro-ossidante. La molecola interferisce con le vie di segnale STAT3-NF-kB e PI3K/Akt/mTOR, inibisce IGF-1, VEGF, le ciclossigenasi COX-2, le lipossigenasi 5-LOX, il recettore tirosinochinasi, le proteine antiapoptotiche (Bcl-2) e induce apoptosi in vari tipi di cellule neoplastiche. Esercita inoltre azione inibente la 5-alfa-reduttasi con riduzione dei livelli di testosterone (Lambert e Elias, 2010; Ranjan *et al.*, 2019).

● **naringenina** esercita la sua azione inibendo i ROS, come scavenger dei metalli e riducendo i livelli di ERK1/2, l'espressione e l'attività di metalloproteinasasi della matrice extracellulare. Il composto, contenuto negli agrumi ed in modo particolare nel limone, manifesta potere antivirale (epatite, SarsCOV-2) ed è in grado di contrastare la produzione di citochine pro-infiammatorie quali IL-6 e TNF-alfa (Lin *et al.*, 2014; Clementi *et al.*, 2020).

● **tangeretina:** è un flavonoide che inibisce la crescita di cellule

di CaP inibendo il recettore androgenico (AR) e la via di segnale PI3/Akt/mTOR che risulta disregolata soprattutto negli stadi avanzati del CaP. Akt è una proteina regolatore chiave della apoptosi mentre mTOR regola la crescita, la proliferazione cellulare e la progressione del ciclo cellulare (Guo *et al.*, 2015; Zhu *et al.*, 2018).

● **apigenina e luteolina**: sono flavoni con attività antinfiammatoria. Apigenina inibisce l'ossido nitrico (NO) e la produzione di prostaglandine per inibizione di iNOS e delle ciclossigenasi COX-2; inoltre determina un incremento di enzimi antiossidanti (Kim *et al.*, 2019).

● **miricetina**: è un potente antiossidante nei confronti di specie radicaliche prodotte sia da sistemi enzimatici che non enzimatici. Un basso rischio di CaP è stato attribuito ad elevati consumi di miricetina (Knekt *et al.*, 2002).

● **quercetina** è un potente antinfiammatorio che viene impiegato nel trattamento delle prostatiti croniche. La sua applicazione clinica tuttavia è limitata per il modesto assorbimento del composto e la scarsa biodisponibilità che tuttavia può essere migliorata utilizzando nanoparticelle, micelle polimeriche, etc. Il composto esercita attività antitumorale in numerose neoplasie fra cui il CaP: infatti possiede proprietà antiossidanti e antinfiammatorie. Quest'ultime sono attribuite all'inibizione di mediatori infiammatori quali l'ossido nitrico, catalasi e citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa, IL-6, IL-1beta). Nelle cellule di CaP la quercetina interferisce con i segnali MAPK, Akt, NF-kB. Inoltre inibisce il recettore androgenico AR. Le attività antitumorali sono state attribuite anche alle proprietà anti e pro-ossidanti del composto. Infatti in alcuni tumori la quercetina promuove apoptosi, necrosi e autofagia indotte dai ROS. In uno studio di Kim è stato osservato che la quercetina conduce ad apoptosi modulando la produzione di ROS intracellulare e riducendo il potenziale di membrana mitocondriale (MMP) che è sensibile alle specie reattive dell'ossigeno. In tal modo si ha il rilascio del citocromo C e l'attivazione di caspasi-3. Quercetina può anche ridurre l'espressione delle proteine antiapoptotiche Bcl-2 e Bcl-XL e di quelle pro-apoptotiche BAX

e BAD (Navaneethakrishnan *et al.*, 2019). L'induzione di apoptosi nelle cellule neoplastiche rappresenta una possibile strategia terapeutica per il trattamento del cancro (Kim *et al.*, 2014; Ward *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2019).

● **fisetina** è un flavonolo contenuto in diversi tipi di frutta e verdura. Ha attività inibitrice PARP-1, antiossidante, antinfiammatoria come la quercetina. È un potente attivatore delle sirtuine ed esercita azione protettiva del DNA. Inoltre è un regolatore della via metabolica mTORC1 che regola la proliferazione cellulare (Geraetz *et al.*, 2007).

● **silibinina**: è il principale costituente attivo della **silimarina** che è una miscela di flavono-lignani costituita da silibina e isosilibina. Il composto ha azioni antiossidanti dovute all'incremento della produzione di glutatione, dell'enzima superossidodismutasi e alla capacità di inibire il rilascio di perossido di idrogeno, di TNF-alfa e la perossidazione lipidica. Ha inoltre attività antinfiammatoria dovuta all'inibizione del fattore di trascrizione NF-kB e delle ciclossigenasi COX-2; inoltre inibisce EGFR e IGF-1R. La silibina è dotata anche di attività antiproliferativa nel CaP ed in altri tumori promuovendo i processi apoptotici (Singh e Agarwal, 2006; Bertin, 2013).

● **resveratrolo**: il composto previene l'iniziazione e la progressione tumorale in quanto stimola l'apoptosi nelle cellule prostatiche attivando p53, le caspasi ROS dipendenti e inibendo la sintesi di ATP mitocondriale. Resveratrolo inibisce il segnale PI3K/Akt, MAPK, il fattore di trascrizione NF-kB, citochine pro-infiammatorie, ciclossigenasi COX-2 e sopprime l'espressione delle proteine anti-apoptotiche. Inoltre è un attivatore di SIRT-1 (Varoni *et al.*, 2016; Martinez *et al.* 2019; Navaneethakrishnan *et al.*, 2019).

● **curcumin e curcuminoidi (Curcuma longa)** sono composti con potenti attività antiossidanti e antinfiammatorie in quanto regolatori del fattore di trascrizione NF-KB. La sua inibizione previene la traslocazione della molecola dal citoplasma al nucleo cellulare con conseguente inibizione della trascrizione di geni associati alla sopravvivenza ed all'infiammazione (Benelli e Gavazzi, 2017).

Il curcumin fra le numerose altre attività è in grado di neutralizzare gli effetti negativi dovuti allo stress ossidativo agendo come scavenger dei radicali liberi che sono rilevanti per la migrazione di cellule neoplastiche e l'aggressività del CaP. Il composto induce l'attività di molecole antiossidanti e di enzimi coinvolti nei processi di detossificazione quali la glutathione-S-transferasi e il fattore di trascrizione Nrf2. Per questo motivo la *Curcuma longa* è una spezia importante nell'alimentazione delle popolazioni del Sudest asiatico nelle quali si ha una ridotta incidenza di CaP (Aggarwal, 2008). Comunque il curcumin è identificato fra i composti ormetici, caratterizzati cioè da un effetto bifasico avendo la possibilità di esercitare la loro azione come anti e pro-ossidanti a seconda della dose (Fajardo e Bisoffi, 2014). Nelle cellule curcumin è un potente antiossidante in grado di modulare ed eliminare i radicali liberi. Molte proprietà antitumorali del composto sono però dovute all'attività pro-ossidante: infatti curcumin incrementa i livelli di ROS (superossidi, radicali idrossilici, H₂O₂) ed è in grado di indurre apoptosi probabilmente attraverso la via mediata dai mitocondri. Curcumin promuove l'apoptosi delle cellule neoplastiche iperegolando le proteine pro-apoptotiche (BAX, BAK), diminuendo la regolazione di quelle anti-apoptotiche (Bcl-2 e Bcl-XL) ed incrementando le caspasi. Inoltre inibisce le vie di segnale Akt/mTOR, Ras/MAPK, contrasta l'angiogenesi tumorale inibendo il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e le metalloproteinasi della matrice (MMP). Curcumin presenta un effetto inibitorio sui CAFs (*Cancer Associated Fibroblasts*) che sono importanti nella regolazione di EMT (*Epithelial Mesenchymal Transition*) nelle cellule tumorali e nell'induzione di stem cells. CAFs sono rilevanti per la progressione tumorale in quanto stimolano l'invasione neoplastica e sono responsabili dell'incremento di CXCR4 (*CHX Chemokine Receptor 4*) e del recettore di IL-6 (Du et al., 2015; McCubrey et al., 2017). Curcumin inoltre esercita attività modulatrice dei livelli intracellulari di poliammine (Murray-Stewart e Casero Jr., 2017). L'associazione curcumin-Piper nigrum aumenta la biodisponibilità del prodotto.

La **piperina**, composto attivo del *Piper nigrum*, sopprime la crescita tumorale in vitro e in vivo come risposta allo stress ossidativo indotto dai ROS.

La **piperlongumina**, composto attivo del *Piper longum*, è un alcaloide naturale in grado di indurre una rapida deplezione ed esaurimento del recettore degli androgeni (AR) nelle cellule di CaP con un meccanismo ROS dipendente mediato dal proteasoma. È questo un importante meccanismo considerando che la modulazione del segnale AR è implicata nella carcinogenesi prostatica e nella progressione neoplastica (Golovine et al., 2013).

La piperlongumina presenta anche altre interessanti azioni molecolari quali l'inibizione del segnale Akt/mTOR e del fattore di trascrizione NF-kB nelle cellule di CaP androgeno-dipendenti e resistenti alla castrazione. È quindi un potenziale agente multitarget (Ginzburg et al., 2014). *Piper nigrum*, *Piper longum*, *Zingiber officinalis* fanno parte della nota miscela *Trikatu* della medicina Ayurvedica che è impiegata per ridurre il peso corporeo.

Essa aumenta la biodisponibilità di nutrienti e farmaci (Kaushik et al., 2018).

● **resveratrolo, epigallo-catechina-gallato, genisteina, curcumin** sono regolatori del metabolismo delle poliammine (Murray-Stewart, 2017).

● **secoiridoidi (oleuropeina, oleocantale)** sono polifenoli costituenti l'olio extravergine di oliva. Esso è caratterizzato non solo dall'alto contenuto di acidi grassi monoinsaturi ma anche da composti fenolici che, sebbene presenti in piccola quantità, hanno proprietà antiossidanti, antinfiammatorie ed immunomodulatrici tanto da essere utili in numerose patologie sostenute dallo stress ossidativo e da infiammazione cronica. I secoiridoidi hanno attività antiossidante che è caratterizzata dalla ridotta produzione di ROS da parte dei mitocondri e dalla modulazione dei meccanismi di difesa antiossidante (Castejon et al., 2020). L'oleuropeina è il principale polifenolo presente nelle foglie e nei frutti dell'olivo. Si ritrova in minima quantità

nell'olio di oliva sia nella forma legata a una molecola di glucosio (glicoside) sia nella forma non glicata ed è responsabile del sapore amaro dell'alimento. Il composto ha attività cardioprotettiva, antiaritmica, spasmolitica, ipotensiva, antinfiammatoria e migliora il metabolismo dei lipidi. Se somministrato a soggetti a rischio di diabete determina la riduzione della glicemia post-prandiale, dell'emoglobina glicata e della resistenza insulinica, ma anche un miglioramento del profilo lipidico. Del Ben et al. (2020) hanno osservato un modesto aumento o nessun cambiamento della glicemia dopo somministrazione di cioccolato all'olio di oliva arricchito con oleuropeina. Il prof. Massimo Stefani con il suo team del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Firenze ne propongono l'utilizzo come farmaco nel diabete di tipo 2 al pari della metformina e sostiene la sua utilità nella sindrome metabolica e nelle malattie neurodegenerative. Numerosi studi dimostrano proprietà cardioprotettive, ipotensive e antinfiammatorie della molecola molte delle quali sono dovute alla sua attività antiossidante. Oleuropeina ed altri polifenoli dell'olio di oliva quali l'oleocantale esercitano attività antineoplastica in numerosi tumori. L'oleuropeina, in particolare, ha attività antitumorale su cellule di CaP nelle quali agisce con più meccanismi. Essa inibisce la produzione di numerose citochine infiammatorie, enzimi (COX-2), molecole quali MAPK, il fattore di trascrizione NF-kB, STAT-3 e riduce il segnale Akt che è un importante attivatore del recettore androgenico e un promotore della sopravvivenza cellulare per inibizione dell'apoptosi da inattivazione di fattori pro-apoptotici (Bad, Ftf, caspasi-9). Oleuropeina induce un'alta espressione di HO-1 in cellule di CaP rispetto a cellule di iperplasia prostatica benigna (IPB). Il composto riduce, con modalità selettiva, i livelli di ROS in cellule di IPB dimostrando in esse attività antiossidante, mentre in cellule prostatiche neoplastiche (DU145) determina un significativo incremento di ROS e quindi un effetto pro-ossidante. Attività citotossica dell'oleuropeina è più evidente in cellule LNCaP e DU145 di carcinoma prostatico nelle quali riduce la proliferazione e induce necrosi cellulare (Acquaviva et al., 2012).

La tossicità per le cellule tumorali è attribuita a stress ossidativo: composti fenolici possono infatti esercitare non solo attività antiossidante ma anche pro-ossidante con formazione di ROS. Dal momento che le cellule tumorali presentano un alto tasso ossidativo dovuto alla loro attiva moltiplicazione e una diminuzione delle difese antiossidanti, risultano più sensibili ad un ulteriore incremento di ROS che ne determina la morte. Oleuropeina è stata proposta come adiuvante nel trattamento delle prostatiti e per la prevenzione della IPB e del CaP anche in associazione con agenti terapeutici specifici. Riguardo all'oleocantale è stata osservata azione inibitrice di mTOR e delle ciclossigenasi COX-2.

● **Isoflavoni, lignani e cumestani** sono fitoestrogeni vegetali strutturalmente e funzionalmente simili al 17-beta-estradiolo in grado di legarsi ai recettori estrogenici ma con attività estrogenica debole. Hanno azione antinfiammatoria e preventiva nel CaP.

Genisteina, daidzeina, gliciteina sono isoflavoni della soia che riducono il rischio di CaP (He et al., 2015).

La **genisteina** esercita attività antinfiammatoria inibendo il fattore di trascrizione NF-kB, riducendo la regolazione di TNF-alfa, IL-6 e l'espressione di VCAM-1 (Forni et al., 2020).

Equol è un metabolita della daidzeina prodotto dalla microflora intestinale con maggiore attività estrogenica.

L' **enterolattone** è il lignano più abbondante prodotto dalla microflora intestinale a partire da glicosidi di lignani di provenienza vegetale.

Enterolattone e enterodiolo provengono da fonti alimentari quali: semi di lino e sesamo, cavoli, broccoli, albicocche. Tali lignani inibiscono l'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB ed il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) (Azrad et al., 2013).

Seicosolariciresinolo diglucoside (SDG) fa parte dei lignani presenti nell'olio di semi di lino. Essi hanno attività antiossidante che è attribuita principalmente a SDG. Il composto può essere utile per la prevenzione dello stress ossidativo in presenza di sindrome metabolica (Pilar et al., 2017). La supplementazione con semi di

lino merita attenzione per la loro azione preventiva nel CaP inibendo la crescita delle cellule tumorali e riducendo l'angiogenesi (Azrad *et al.*, 2013).

● **acido ellagico** è un polifenolo con attività antiossidante e antitumorale di cui è ricca la melagrana. Il composto deriva da ellagitannini che, una volta idrolizzati ad acido ellagico, sono convertiti ad urolitina dai batteri intestinali. All'acido ellagico sono riconosciute proprietà antitumorali: il composto inibisce la crescita tumorale e induce apoptosi in colture cellulari di CaP.

Esercita la sua attività con numerosi meccanismi:

- a) modula l'espressione del fattore AIF (*Apoptosis Inducing Factor*) determinando un incremento significativo di specie ossidoreattive (ROS) e l'attivazione di caspasi-3. Inoltre induce apoptosi riducendo la regolazione delle proteine anti-apoptotiche;
- b) esercita effetti antiproliferativi per inibizione dell'attivazione di mTOR e riduzione dei livelli intracellulari di Beta-catenina;
- c) riduce i livelli di TGF-beta (*Transforming Growth Factor-beta*) e di interleuchina-6 (Vanella *et al.*, 2013).

● **fenetil-isotiocianati (PEITC), benzil-isotiocianati (BITC), sulforafano (SFN), indolo-3-Carbinolo (I3C) con il suo metabolita diindolil-metano (DIM)** sono composti presenti in abbondanza nelle verdure crucifere. Essi manifestano attività antitumorale determinando apoptosi attraverso la produzione di ROS. BITC è causa di stress ossidativo in cellule di CaP e ne determina la morte. In aggiunta all'apoptosi BITC, PEITC e SFN inducono autofagia. I due fenomeni vengono attivati dalla produzione intracellulare di specie reattive dell'ossigeno (ROS) in cellule umane di CaP trattate con BITC. Il meccanismo con cui esso agisce viene iniziato dai ROS ed è da riferire alla distruzione del potenziale di membrana mitocondriale, all'attivazione delle caspasi 3, 7 e alla frammentazione del DNA che causano apoptosi (Lin *et al.*, 2017). Il diindolil-metano (DIM) inibisce la proliferazione cellulare anche per ridotta regolazione del recettore AR, Akt e NF-kB (Bhuiyan *et al.*, 2006). Isotiocianati sono anche inibitori dei recettori TLR4 espressi sulle cellule prostatiche la cui stimolazione da parte di LPS

potrebbe promuovere il CaP (Ou et. al, 2018).

● **carotenoidi** (beta-carotene, licopene) sono composti noti per la loro attività antiossidante e l'inibizione di IGF-1. Nelle cellule tumorali che presentano un elevato livello di specie reattive dell'ossigeno i carotenoidi possono agire come potenti pro-ossidanti e determinare apoptosi mediata dai ROS (Shin et al., 2020).

● **eugenolo** è un composto della classe degli allilbenzeni presente in alcuni aromi e spezie: basilico, cannella, chiodi di garofano e pimento. Nel pimento (*pepe nero della Giamaica*) è associato ad altri composti attivi: quercetina, acido gallico, ericifolina. Essi hanno attività antiossidante, antinfiammatoria, antiproliferativa. Eugenolo ha azione regolatrice di NF-kB, della via di segnale PI3K/Akt, dell'espressione MMP-2 e inibitrice di TNF-alfa, IL-1, COX-2, PGE2. Può esercitare anche attività pro-ossidante. Inoltre ha attività citotossica su linee cellulari di numerosi tumori fra cui il CaP (Bezerra et al., 2017).

● **ginger**: 6-gingerolo, shogaolo e altre molecole isolate dal ginger hanno rilevanti proprietà antinfiammatorie. Inibiscono la produzione di prostaglandine, leucotrieni, ciclossigenasi COX-2, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6. Il 6-gingerolo può anche ridurre la regolazione di MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant protein-1*) inoltre possiede proprietà antitumorali e pro-apoptotiche. Shogaolo e zingerone incrementano i livelli di enzimi antiossidanti e riducono la perossidazione lipidica. L'estratto di ginger ha dimostrato attività favorevoli nel CaP sia in vitro che in vivo (Karna et al., 2012). Lo zenzero è un componente della nota miscela indiana *Trikatu* e di quella di Oh e Coll. (2020) che hanno azioni antiossidante e antinfiammatoria.

● **capsaicina**: esercita attività antitumorale attraverso l'accumulo di ROS, l'apoptosi mediata dai mitocondri, l'arresto del ciclo cellulare e la compromissione dell'omeostasi del calcio nel reticolo endoplasmatico. Il composto induce un rapido aumento dei livelli di ROS seguito dall'interruzione del potenziale della membrana mitocondriale e dalla successiva attivazione della caspasi-3 nel CaP (Navaneethakrishnan et al., 2019).

Fitocomposti dietetici con attività antitumorale nel CaP

Il consumo di carboidrati semplici, proteine animali, grassi saturi e idrogenati determina un aumento di radicali liberi ossidanti che porta a stress ossidativo quando non è bilanciato dai meccanismi antiossidanti. La sua cronicizzazione determina la modificazione dei processi vitali all'interno delle cellule che aumenta il rischio di insorgenza di eventi patologici quali malattie degenerative della terza età e tumori fra cui il carcinoma della prostata. Numerose evidenze dimostrano che lo stress ossidativo può essere modulato modificando l'habitus dietetico e consumando alimenti ricchi di composti nutraceutici e fibre dietetiche (Tan e Norhaizan, 2020).

composti dietetici	componenti attivi	alimenti
flavonoidi	● antocianine (peonidina, delphinidina, malvidina, cinanidina, pelargonidna, petunidina) ● flavanoli: catechine (EGCG) ● isoflavoni: genisteina, daidzeina, gliciteina ● flavanoni: naringenina ● flavoni: tangeretina, apigenina, miricetina, luteolina ● flavonoli: quercetina, fisetina ● flavono-lignani: silimarina ● stilbeni: resveratrolo	● frutta e verdura rossa e blu, lattuga (varietà a foglia rossa), melanzana, viola, radicchio rosso, frutti di bosco, arancia rossa di Sicilia, prugne nere ● tè verde ● soia ● limone, pompelmo ● frutta, buccia di agrumi, sedano (foglie), prezzemolo, camomilla ● frutta, verdura, aromi, vino rosso ● sedano, carote, prezzemolo ● cipolla rossa di Tropea, mela ● cachi, mela, frutti di bosco, cetriolo, cipolla ● cardo mariano ● uva nera, vino rosso, arachidi
acidi fenolici	● curcumin/curcuminoidi ● gingeroli, shogaoli ● secoiridoidi (componenti fenolici presenti nelle foglie di olivo, nelle olive e nell'olio di oliva): ● seicosolariciresinololo ● acido ellagico	● Curcuma longa ● Ginger (zenzero) ● oleocantale, oleuropeina, oleaceina ● olio di semi di lino ● melagrana, frutti di bosco
glucosinolati	● isotiocianati: PEITC, BITC) ● sulforafano: SFN ● indolo-3 carbinolo: I3C	● verdure crucifere (broccoli, verza, cavolfiore, etc.)
terpenoidi	● licopene (carotenoide)	● salsa di pomodoro
allilbenzeni	● eugenolo	● aromi e spezie
alcaloidi	● capsaicina	● peperoncino, peperoni
fibre dietetiche insolubili	Il consumo di alimenti ricchi di fibre dietetiche insolubili diminuisce il rischio di CaP riducendo gli ormoni circolanti (androgeni, estrogeni), incrementando i livelli di SHBG, riducendo l'attività di IGF e migliorando la sensibilità insulinica.	
Selenio Zinco	minerali con proprietà antiossidanti. Le concentrazioni di Zn sono ridotte nelle cellule di CaP.	

La salute della prostata a tavola

Le patologie della prostata (infiammazione cronica, iperplasia prostatica benigna e carcinoma), al pari delle patologie della terza età, risentono negativamente di un regime dietetico ricco di alimenti infiammatori (carboidrati semplici, grassi saturi e idrogenati, bevande zuccherate). Questi alimenti sono in grado di determinare infiammazione post-prandiale che viene scatenata da iperglicemia ed iperlipemia: aumento dei monociti è stato osservato già dopo 4 ore da un pasto ricco di grassi saturi e carboidrati. Il metabolismo glicidico e lipidico infatti provoca la produzione di acetil-CoA che rappresenta il principale substrato del ciclo di Krebs per la produzione di energia nelle cellule. Un aumento del consumo di carboidrati e grassi porta ad un incremento di ROS a livello dei mitocondri di alcuni tipi di cellule immunitarie (monociti, cellule dendritiche, linfociti) che induce stress ossidativo e infiammazione. Il cambiamento dello stato redox nelle cellule attiva fattori di trascrizione, redox sensibili incluso NF-kB che stimola la produzione di una cascata di citochine pro-infiammatorie. Se tale condizione si presenta in modo continuativo o ripetitivo nel tempo incrementa il rischio di infiammazione cronica con conseguenze di ordine generale, distrettuale e locale. Lo stato infiammatorio è mediato da numerose interleuchine pro-infiammatorie ed in particolare da IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa, MCP-1. L'adozione di un regime dietetico con caratteristiche preventive contrasta lo stress ossidativo e riduce lo stato infiammatorio. La corretta alimentazione assume valenza maggiore nei soggetti che presentano affezioni metaboliche (diabete di tipo 2, sindrome metabolica, sovrappeso/obesità), o sono in terapia ormonosoppressiva per CaP, e quindi presentano stress ossidativo e infiammazione cronica di basso grado, rispetto a soggetti normopeso e in salute. Il regime antinfiammatorio deve basarsi su un ridotto consumo di carboidrati semplici, farine raffinate, proteine animali e di cibi ad alto contenuto in grassi saturi e idrogenati che causano stress ossidativo e sostengono l'infiammazione. Il programma dietetico

deve privilegiare le proteine vegetali, i cereali integrali, gli acidi grassi monoinsaturi (olio extravergine di oliva), polinsaturi omega-6 e omega-3, il cui rapporto ottimale è indicato in 4:1. Il regime alimentare può essere arricchito con composti nutraceutici antiossidanti, fibre dietetiche, spezie e aromi che esercitano attività antiossidante e antinfiammatoria, migliorano il profilo lipidico e la glicemia. Gli alimenti biologici e da coltivazione biodinamica, a Km 0, sono da preferire per evitare la contaminazione da pesticidi. In particolari condizioni è utile attuare una moderata restrizione calorica che tuttavia non sempre è possibile realizzare. In ogni circostanza è opportuno non somministrare i composti attivi degli alimenti se non per periodi limitati di tempo e sotto controllo medico, ma variare i cibi in modo da acquisire tutti i nutraceutici utili. Il regime alimentare antinfiammatorio dovrebbe privilegiare:

► **verdure e frutta di stagione:**

-*verdure crucifere* (broccoli, cavolo verza, cavolfiore, cavoletti di Bruxelles, radicchio rosso, rapa, crescione, rucola selvatica, ravanelli): presentano un'alta concentrazione di glucosinolati (composti contenenti zolfo e azoto) da cui si isolano due classi di sostanze con attività antitumorale: isotiocianati e indoli;

-*pomodori*: sono una ricca sorgente di licopene. La salsa e il succo di pomodoro sono i più ricchi di questo composto che ha attività antiossidante. Una tazza di succo contiene 22 mg di licopene, mentre 1/2 tazza di salsa ne contiene 16 mg. Il composto riduce il rischio di CaP (*Giovannucci et al., 1995*);

-*soia*: fagioli, tofu e bevande a base di soia apportano isoflavoni (fitoestrogeni) con attività antitumorale;

-*altre verdure*: carciofo, cardo mariano, carota, cetriolo, finocchio, lattuga (varietà a foglia rossa), melanzana viola, spinaci, zucca.

Carote, spinaci, patate dolci sono buone fonti di beta-carotene che tuttavia è da evitare come supplemento per l'incremento del rischio di cancro del polmone in fumatori ma anche per un modesto possibile incremento di rischio di CaP (*ATBC Study Group, 1994; Heinonen et al., 1998*).

► **frutta**: la frutta di colore rosso e blu è ricca di antocianine. Mela,

arancia rossa di Sicilia, limone, frutti di bosco, pompelmo, ciliegie nere di Vignola, prugne nere, cachi, uva nera, melagrana sono ricchi di questi composti attivi.

La **mela** è ricca di fibre e di polifenoli. Fra le fibre un ruolo importante ha la pectina, presente soprattutto nella buccia. Essa ha un'attività favorevole sulla flora batterica intestinale. Fra i polifenoli presenti nella buccia del frutto si annoverano la fisetina (flavonoide che ha azione sui geni della longevità e antitumorali), la quercetina e le antocianine (quando le mele hanno la buccia di colore rosso). La *varietà annurca* è particolarmente ricca di vitamine, minerali, fibre, polifenoli con elevato potere antiossidante. Le mele se cotte con il kuzu (*Pueraria lobata*: pianta asiatica ricca degli isoflavoni genisteina e daidzeina) acquisiscono attività alcalinizzante, ipocolesterolemizzante e antitumorale.

Il **limone** ha un elevato contenuto di acido citrico e vitamina C che favorisce l'assorbimento intestinale del ferro. Ha potere alcalinizzante e inibisce la formazione di nitrosammine cancerogene dai nitriti e nitrati contenuti nella carne trattata. Questo frutto è molto ricco di esperidina e di erodictiolo. Nel succo si ritrova il monoterpene limonene da cui deriva il caratteristico odore del limone. Dalla buccia e dal succo di limone sono state isolate cumarine con azioni antiossidanti.

L'**arancia rossa di Sicilia** (varietà Moro, Tarocco, o Sanguinello) è ricca di antocianine da cui dipende il colore rosso, e di vitamina C. Il consumo di succo di arancia rossa inibisce l'adipogenesi, riduce i grassi plasmatici e contrasta la steatosi epatica. Ha inoltre attività protettiva per l'apparato cardiovascolare. Per le sue peculiari caratteristiche il frutto è oggetto di studio in donne operate per tumore al seno e in trattamento ormonale (progetto STAR= *Smart Trial Arancia Rossa*) (Liotta et al. Fondazione IEO, 2016).

I **frutti di bosco** sono ricchi di polifenoli ed in particolare di antocianine. Le fragole contengono il flavonoide fisetina. Essa stimola SIRT1 (gene della longevità) ed ha proprietà antitumorali e neuroprotettive. Nelle fragole e nei lamponi si ritrovano vitamina C ed acido ellagico in elevata percentuale. Il mirtillo rosso (*Vaccinium*

macrocarpon) esercita azione protettiva sull'apparato urinario e inibisce l'adesività batterica di *E. coli* alla mucosa vescicale. I frutti di bosco sono anche ricchi di fibre prebiotiche che favoriscono la proliferazione di lattobacilli acidofili e di bifidobatteri intestinali.

La **melagrana** è una ricca fonte di antiossidanti e fitonutrienti con azioni salutari. Gli effetti favorevoli sono dovuti alla presenza di ellagitannini da cui deriva l'acido ellagico. Questo composto ha anche attività antidiabetica, antidislipidemica, ipotensiva (si comporta come un ACE inibitore) e migliora il flusso sanguigno a livello carotideo, coronarico e nei corpi cavernosi del pene. È sufficiente bere un bicchiere di succo di melagrana a colazione per usufruire degli effetti salutari.

► il **pesce azzurro** è ricco di acidi grassi omega-3 e di vit. D che è contenuta anche nelle uova. Una porzione di salmone di 85 g apporta 700 UI di vit D.

► La **frutta secca** è ricca di vitamina E (4-6 UI per 60 cc) che ha azioni antiossidanti. Essa è raccomandata nella misura di 22 UI o 15 mg al giorno. Sono da evitare i supplementi di questa vitamina che somministrata alla dose di 400 UI al dì incrementano il rischio di CaP (*Klein et al., 2011 - Studio SELECT*).

Le **noci** sono ricche di acidi grassi omega-3. Le *noci brasiliane* sono ricche di zinco e selenio; su quest'ultimo si è concentrata l'attenzione degli studiosi per la possibile utilità nella prevenzione del CaP, successivamente non confermata. La frutta secca deve essere consumata con moderazione per l'elevato apporto calorico e perchè non sempre è tollerata nei pazienti con patologia della prostata;

► **i semi oleaginosi:** semi di lino, sesamo, zucca, girasole, etc.

Semi di lino: sono ricchi di fibre e di lignani che sono una fonte di fitoestrogeni (seicosolariciresinolo) e rappresentano una buona sorgente di acidi grassi omega-3.

Olio di semi di zucca: è ricco di acidi grassi polinsaturi che hanno azione antiossidante, *scavenger* dei radicali liberi, dovuta alla presenza di vitamine quali i tocoferoli (alfa e gamma) e i carotenoidi. Esso contiene anche un'alta percentuale di fitoestrogeni e fitosteroli,

quali secoisolariciresinolo e lariciresinolo, con attività antitumorale. Cucurbitacine isolate dai semi inducono apoptosi attraverso le vie di segnale JAK/STAT, PARP, MAPK. Gli effetti citotossici di estratti di semi di zucca sono da riferire a stress ossidativo ed a meccanismi di depolarizzazione mitocondriale e di apoptosi. L'estratto dell'olio di semi di zucca è impiegato nel trattamento della IPB (*Lestari e Meyanto, 2018*).

► **condimenti:** olio extravergine di oliva, aglio e cipolla rossa di Tropea sono ricchi di composti attivi.

● **olio e.v.o.** è il prodotto principe della Dieta mediterranea in quanto ricco di acidi grassi monoinsaturi e di polifenoli con attività antiossidante ed antinfiammatoria, utile nelle malattie dismetaboliche e tumorali. Basti pensare che il consumo di 10 g di olio e.v.o. ai pasti è in grado di ridurre la glicemia post-prandiale e il colesterolo LDL (*Violi et al., 2015*).

Un composto di particolare interesse è l'oleuropeina che, da un punto di vista alimentare può essere acquisita consumando un cioccolato speciale all'olio di oliva a cui viene aggiunto il composto. Esso è in grado di ridurre il picco glicemico post prandiale che si verifica due ore dopo l'ingestione del cioccolato senza oleuropeina (*Del Ben et al., 2020*).

Le attività dell'olio si potenziano quando è associato ad erbe aromatiche e spezie.

● **aglio e cipolla** contengono composti solforati in grado di indurre il fattore di trascrizione Nrf2. La cipolla rossa è ricca di flavonoli quali quercetina, camferolo, antocianine con attività antiossidante.

► **miscele di aromi e spezie** da consumare al posto del sale.

Esse esercitano attività antiossidante e antinfiammatoria.

► **vino rosso e uva nera:** sono fonti di resveratrolo.

► **tè verde:** è ricco di catechine quali l'epigallo-catechina-gallato (EGCG), potente antiossidante con azioni antitumorali.

Apporto di calcio e vitamina D

Diete ricche di calcio e fosforo e povere di fruttosio sono associate a livelli ridotti di vitamina D3 e ad aumento del rischio di CaP (Giovannucci *et al.*, 1998). Da uno studio preclinico eseguito in Francia risulta che una dieta ricca di calcio accelera la progressione di CaP in stadio iniziale, mentre l'apporto di vit D previene questo effetto (Capiod *et al.*, 2018). Giovannucci ipotizza che l'elevato consumo di calcio riduca i livelli di vitamina D3 e favorisca la sdifferenziazione cellulare. Il rischio di CaP attribuibile ad alto consumo di latte può però essere imputabile, oltre all'apporto di calcio, al carico energetico derivante dal contenuto in grassi ed anche all'incremento del fattore di crescita IGF-1. L'impiego della vitamina D come supplemento per prevenire il CaP o abbassare il rischio di progressione è oggetto di dibattito. Secondo Chandler *et al.* (2020) nessuna significativa differenza di incidenza di tumori è stata osservata nel trial multicentrico VITAL (supplementazione con alte dosi di vit. D per 5 anni), mentre è stata verificata una significativa riduzione del rischio di sviluppare carcinomi avanzati e ad esito infausto. In un recente studio di Grant (2020) si sostiene l'utilità della vit. D per ridurre il rischio di cancro e aumentare i tassi di sopravvivenza dopo la diagnosi. Nei soggetti con CaP, soprattutto in terapia ormonale, la vit. D3 tuttavia è utile per la salute delle ossa: la supplementazione di questa vitamina è considerata sicura per dosi da 400 a 1000 UI al giorno. Per il calcio è consigliato un consumo massimo di 1000-1200 mg al giorno proveniente da qualsiasi fonte alimentare.

Apporto di Zinco

Lo zinco ha un ruolo importante nelle difese antiossidanti, nella riparazione del DNA e nella protezione immunitaria. Elevati livelli di zinco sono essenziali per la salute prostatica e proteggono dal CaP (Song e HO, 2009). L'elemento risulta notevolmente ridotto nel CaP mentre non diminuisce nelle prostatiti e nella IPB per cui potrebbe rappresentare un utile biomarcatore (Li *et al.*, 2020). Numerosi studi riportano che lo zinco svolge un ruolo nella sindrome metabolica inibendo NF-kB, regolando l'espressione

delle citochine infiammatorie, attivando enzimi antiossidanti e inibendo la produzione di RONS e lo stress ossidativo. Riduzione di zinco ematico è stata osservata in pazienti con sindrome metabolica e nei soggetti obesi. Olechnowicz et al., (2018) riferiscono che la somministrazione del minerale alla dose di 30 mg/dì per un mese determina la diminuzione del peso corporeo, del BMI e dei trigliceridi ematici. La supplementazione con zinco è associata anche ad un miglioramento del profilo lipidico, del metabolismo glucidico e della sensibilità all'insulina in diabetici (Olechnowicz et al., 2018). Lo zinco ha un ruolo protettivo nella IPB. L'apporto giornaliero consigliato è stimato in 10 mg/die. L'elemento è presente in misura maggiore nella quinoa, nei fagioli cannellini, nelle noci pecan, semi di sesamo, anacardi, cioccolato fondente, uova. Sauer et al. (2020) consigliano la supplementazione di zinco legato al glutammato e alla lisina per un assorbimento intestinale ottimale.

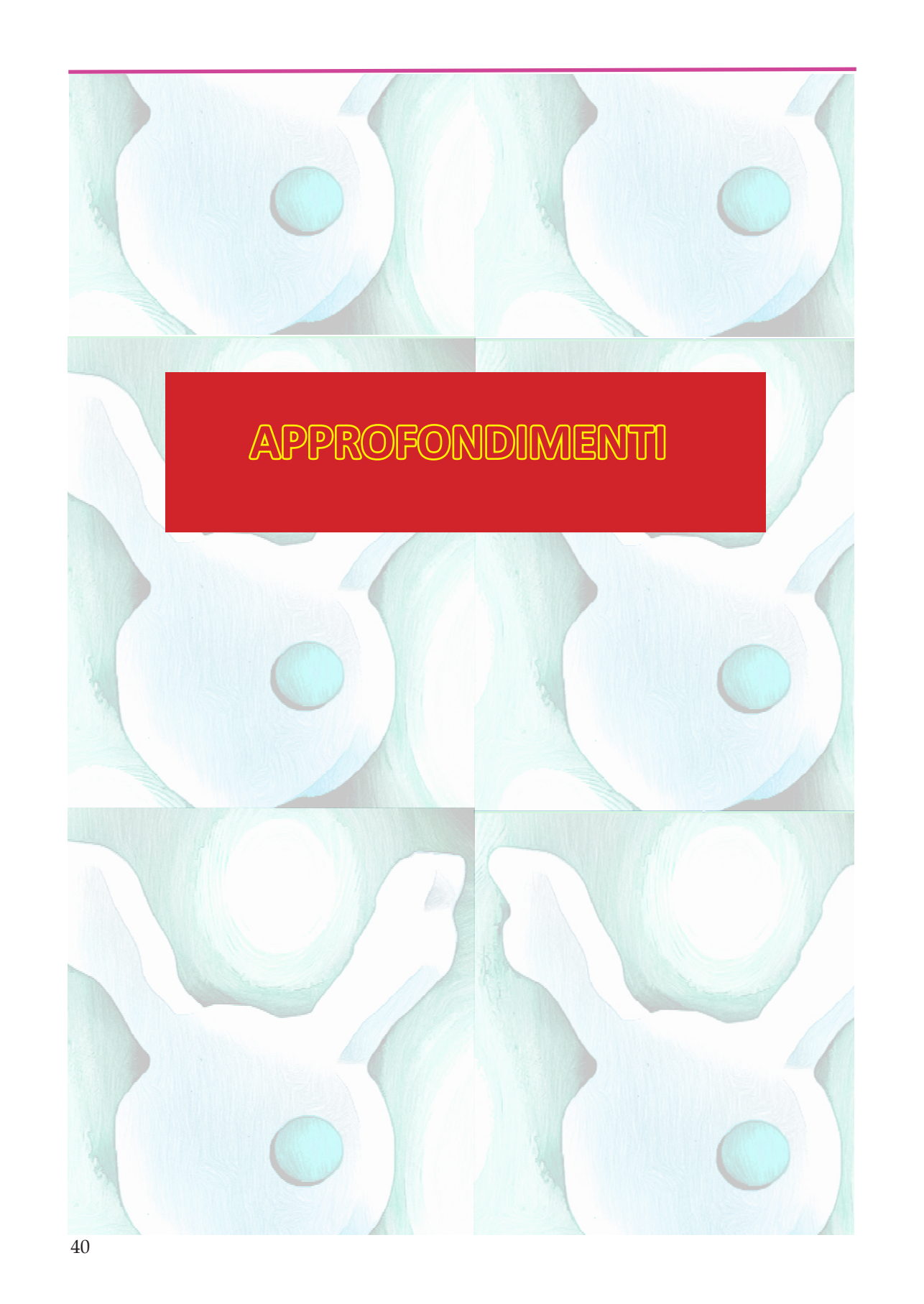
Miscele di spezie ed aromi

Il regime dietetico può essere arricchito con una miscela di spezie indiane, quali ad esempio il *Trikatu* (1,2 g/die) da consumare con il miele, o una miscela di spezie e aromi quale quella proposta da Oh et al. (2020). Essa è in grado di ridurre l'infiammazione postprandiale

Spezie	
Spezie	Composti attivi
Cannella	aldeide cinnamica, eugenolo, beta-cariofillene, acido cinnamico, terpeni
Capsico	capsaicina, capsantina, luteina e beta-carotene, vit. A e C, oligominerali
Coriandolo	linalolo, geranil-acetato
Cumino	cuminaldeide, fitoestrogeni e polifenoli con attività antiossidante, vit. C e A
Curcuma longa	curcumin, curcuminoidi, sesquiterpeni, diterpeni, triterpenoidi
Pepe nero	piperina
Zenzero	gingerolo, shogaoli, paradoli, gingeroni, gingerdiolo, gingerdione, zerumbone, zingiberene, terpeni, vit. C, PP, E, B6, oligoelementi

Erbe aromatiche	
Erbe aromatiche	Composti attivi
Alloro	<i>cineolo, sesquiterpeni, partenolide</i>
Basilico	<i>cineolo, eugenolo, apigenina, acido ursolico, acido rosmarinico, luteina e betacarotene (questi ultimi sono precursori della vit. A), elevato contenuto in calcio</i>
Origano	<i>acidi fenolici e flavonoidi: carvacrolo, timololo, apigenina, quercetina, vitamina C, calcio</i>
Prezzemolo	<i>apigenina, luteolina, miristicina, cumarine</i>
Rosmarino	<i>acido rosmarinico, acido carnosico, carnosolo, calcio</i>
Timo	<i>timolo (monoterpene), ferro</i>

per l'attività dei composti costituenti molti dei quali modulano il fattore di trascrizione NF-kB. La miscela è costituita dall'estratto secco di 7 spezie (*cannella, capsico, coriandolo, cumino, curcuma longa, pepe nero, zenzero*) e sei piante aromatiche (*alloro, basilico, origano, prezzemolo, rosmarino, timo*) ricche di composti con attività antinfiammatoria, antiossidante, vitamine e oligoelementi (Benelli e Capecchi, 2019). Le erbe aromatiche, componenti tipici della dieta mediterranea, contengono inoltre vitamine ed oligoelementi. L'impiego della miscela stimola la secrezione salivare e gastrica ed aumenta la digeribilità degli alimenti. Inoltre permette di non utilizzare il sale come condimento. Fra le erbe aromatiche l'*origano*, in particolare, inibisce il fattore di trascrizione NF-kB (*cineolo*) e citochine pro-infiammatorie (*TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6*). Il *rosmarino* ha attività antiossidante (attiva il fattore di trascrizione Nrf2 e incrementa l'attività degli enzimi antiossidanti) e antinfiammatoria (inibisce le ciclossigenasi COX-2). La miscela di Oh se somministrata a soggetti sovrappeso/obesi, alla dose di 6 g ai pasti principali, è in grado di ridurre l'infiammazione post-prandiale che consegue ad un pasto ricco di grassi saturi e carboidrati determinando la diminuzione di interleuchine infiammatorie (IL-1beta, IL-6, IL-8). Da questo e numerosi altri studi si deduce che l'aggiunta di spezie ed aromi nell'alimentazione quotidiana riduce l'infiammazione post-prandiale e contemporaneamente attenua l'infiammazione di basso grado già presente in questi soggetti.

The background of the page is a repeating pattern of organic, cell-like shapes in shades of teal and light blue. A solid red rectangle is centered horizontally and vertically, containing the word 'APPROFONDIMENTI' in a yellow, outlined, sans-serif font.

APPROFONDIMENTI

RADICALI LIBERI E STRESS OSSIDATIVO

I Radicali liberi sono molecole o atomi che contengono uno o più elettroni spaiati nel loro orbitale esterno che li rendono instabili e particolarmente reattivi. Raggiungono l'equilibrio solo catturando l'elettrone da altre molecole (fenomeno noto come ossidazione) per poter pareggiare la loro carica elettrica.

Con questo meccanismo possono danneggiare la struttura delle molecole con cui si legano (proteine, lipidi, acidi nucleici) e favorire l'insorgenza di mutazioni cellulari. I radicali liberi includono specie reattive dell'ossigeno (**ROS**) e specie reattive dell'azoto (**RNS**) che vengono generalmente accorpati nel termine **RONS**.

ROS sono le specie reattive più conosciute e studiate in quanto direttamente coinvolte nel danno organico e in numerose patologie compresi i tumori.

Le **specie reattive dell'ossigeno (ROS)**, in condizioni fisiologiche, si generano dall'attività energetica dei mitocondri (metabolismo aerobico), dall'attività fagocitaria delle cellule dell'immunità innata e dalla ridotta espressione o inattivazione di complessi enzimatici antiossidanti endocellulari. ROS sono elementi chiave del metabolismo; la loro concentrazione è modulata dal fattore di trascrizione Nrf2, da enzimi antiossidanti, vitamine e biomolecole. ROS si generano in presenza di infiammazione e nei processi patologici (malattie infiammatorie, infettive, metaboliche, autoimmuni, tumori). Nelle infezioni sono elementi importanti per la difesa dell'organismo permettendo la distruzione degli agenti patogeni.

Stress Ossidativo (SO) è una condizione che si manifesta quando si rompe l'equilibrio dei sistemi che mantengono l'omeostasi intracellulare dello stato redox (riduzione/ossidazione). Essi sono rappresentati dai fattori di trascrizione Nrf2, NF-κB, AP-1 e da enzimi endocellulari come NADPH ossidasi, lipossigenasi, e xantinossidasi che sono in grado di produrre ROS.

SO causa danni alle componenti intracellulari (ossidazione delle proteine, perossidazione lipidica che porta alla distruzione delle membrane cellulari, mutazioni del DNA) e tissutali. Inoltre determina l'attivazione di HIFs (*Hypoxia Inducible Factors*) che determina la trascrizione di geni che promuovono la sopravvivenza e la proliferazione di cellule tumorali. SO è responsabile di uno stato infiammatorio cronico di basso grado che ha un ruolo importante nelle malattie della terza età e nei tumori.

Produzione di ROS: possibili cause

- Age
- sedentarietà/attività fisica troppo intensa
- alimentazione disordinata/diete sbilanciate e ricche di cibi industriali
- sindrome metabolica/obesità
- squilibri ormonali
- stili di vita non salutari (fumo, alcol, sostanze illecite), turbe del sonno (l'insonnia causa un aumento del cortisolo serale e una diminuzione della tolleranza al glucosio con un impatto sul metabolismo dei carboidrati ed alterazioni simili all'invecchiamento)
- processi infiammatori, infiammazione cronica con aumento della regolazione di ciclossigenasi COX-2 (infezioni sessualmente trasmesse, prostatite cronica)
- fattori ambientali (inquinamento, radiazioni)
- tumori: le cellule tumorali presentano un incremento dell'attività dei mitocondri con formazione di radicali liberi che aumentano anche per la presenza di ipossia
- terapie antitumorali.

Effetti dei ROS sull'organismo

1- Basse concentrazioni di ROS sono essenziali per le funzioni fisiologiche:

regolano i segnali molecolari, le proteine dell'apoptosi (caspasi, Bcl-2), il tono vasale ed esercitano effetti favorevoli nei processi di riparazione tissutale e nella difesa da agenti patogeni.

2- Elevati e persistenti livelli di ROS (Stress ossidativo) accompagnati da una ridotta regolazione del sistema enzimatico cellulare antiossidante hanno effetti negativi per l'organismo.

La rottura dell'equilibrio redox è una delle cause più importanti dello sviluppo del cancro.

I ROS promuovono la carcinogenesi in molti tumori per l'attivazione di differenti target molecolari come il fattore di trascrizione NF- κ B, AP-1, Nrf2. Cascate di segnali regolati da questi fattori-chiave generano un ambiente infiammatorio che porta alla soppressione dell'apoptosi e favorisce la sopravvivenza cellulare.

ROS in eccesso esercitano anche attività di stimolo nel microambiente tumorale di tumori solidi favorendo la progressione neoplastica e le metastasi.

3- ROS ad alte concentrazioni possono determinare apoptosi di cellule tumorali ed essere utili nella terapia del cancro.

Stress ossidativo: target molecolari

Numerosi sono gli effetti molecolari indotti dallo stress ossidativo:

- attivazione dei fattori di trascrizione NF- κ B e AP-1 e trascrizione di citochine pro-infiammatorie quali TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8;
- alterata regolazione del fattore di trascrizione Nrf2;
- attivazione di segnali proto-oncogeni PI3K/Akt e MAPK;
- attività antiapoptotica: attivazione delle proteine dell'apoptosi (caspasi, Bcl-2);
- attivazione di metalloproteinasi della matrice (MMP);
- attivazione del fattore di crescita endoteliale (VEGF);
- attivazione degli inflammasomi NLRP3 e AIM2;
- attivazione del recettore androgenico (AR) nel CaP.

NLRP3 (Nod-Like Receptor Protein-3) è un sensore (NLR) primariamente espresso nel citosol di cellule dell'immunità innata (monociti circolanti, macrofagi tissutali, cellule dendritiche, neutrofili) e di cellule infiammatorie. Esso attiva la proteasi caspasi-1 e le citochine pro-infiammatorie IL-1 β e IL-18. Quest'ultime esercitano effetti immunosoppressivi, promuovono l'attività infiammatoria nel microambiente tumorale e la progressione neoplastica. L'inflammasoma AIM2 ha un ruolo nello sviluppo della iperplasia prostatica benigna e nel CaP.

Stress ossidativo nella patologia prostatica

Elevate concentrazioni di radicali liberi sono prodotti nel tessuto prostatico in presenza di prostatite cronica e sono un'importante causa di danno tissutale. Nella evoluzione del processo infiammatorio si ha la formazione di aree fibrotiche e calcifiche, il rischio di reinfezione e di aumento della componente infiammatoria. Stress ossidativo è anche uno dei fenomeni nella IPB potendo stimolare la proliferazione dei tessuti ghiandolare e stromale. SO infine si associa allo sviluppo del cancro della prostata: ROS aumentano nella neoplasia prostatica intraepiteliale (HG-PIN) e nei CaP di alto grado. Inoltre determinano un aumento della capacità proliferativa, dell'invasione e progressione neoplastica.

I ROS, attivando il recettore androgenico (AR), promuovono la resistenza alla castrazione (androgenoindipendenza). Inoltre sono coinvolti nella patogenesi dei disturbi causati dalla deprivazione androgenica quali l'osteoporosi, la patologia neurodegenerativa e cardiovascolare (Shiota, 2011). Quando lo stress ossidativo è troppo elevato si possono verificare effetti dannosi nelle cellule tumorali fino all'apoptosi. Accade quindi che in presenza di un eccesso di ROS intracellulari le cellule di CaP sovraregolano in modo adattativo i geni antiossidanti fino a quando l'equilibrio si rompe giungendo alla morte cellulare e all'interruzione della moltiplicazione neoplastica.

Stress ossidativo nel microambiente tumorale

In presenza di una neoplasia solida quale il CaP si crea un microambiente tumorale che è una sorta di nicchia ecologica costituita da una complessa *network* caratterizzata da svariati tipi di cellule (normali, tumorali, stromali multipotenti, vasi sanguigni, cellule del sistema immunitario, citochine infiammatorie, etc.) e da RONS. Stress ossidativo si genera per la presenza di CAF (*Cancer Associated Fibroblast*), TAM (*Tumor Associated Macrophages*) e cellule T tutte caratterizzate da un ingente produzione di ROS. Essi contribuiscono alla progressione della neoplasia, alle metastasi, all'immuno-evasione del CaP ed all'insorgenza di resistenza alle terapie (Han et al., 2020).

ROS nel CaP: le prospettive terapeutiche

Abbiamo visto come i ROS rappresentano non solo un elemento di iniziazione e progressione del CaP ma anche un "tallone di Achille" per il tumore che può essere sfruttato da un punto di vista terapeutico utilizzando antiossidanti naturali. Essi infatti possono esercitare alcune funzioni talora contrapposte:

- contrastare l'esordio del CaP quando fanno parte di un regime dietetico equilibrato;
- ritardare la progressione del tumore;
- aumentare l'efficacia antitumorale di terapie specifiche che determinano la morte cellulare indipendente dallo stress ossidativo;
- determinare la morte delle cellule neoplastiche attraverso la produzione di ROS con innalzamento degli stessi nelle cellule tumorali in modo tale da superare la soglia tollerabile o contrastando il sistema antiossidante intrinseco (Han et al., 2020).

Gli antiossidanti

Antiossidanti sono composti che hanno un basso potenziale di riduzione (e quindi una maggiore capacità di donare idrogeno o elettroni) e sono in grado di ridurre le specie ossigeno-reattive dotate di elettroni spaiati (ISTISAN, 2005).

In base al diverso meccanismo di azione vengono suddivisi in due classi principali:

- a) metal scavengers:** sono molecole che agiscono come chelanti dei metalli e prevengono la formazione di radicali liberi (ad es.: acido citrico, acido ascorbico);
- b) chain breakers:** sono molecole facilmente ossidabili che intrappolano i radicali liberi presenti nel sistema.

Alcune molecole quali i composti fenolici possono esercitare la loro azione con entrambi i meccanismi, ma possono agire anche come pro-ossidanti.

Infiammazione post-prandiale e produzione di ROS

Il periodo post-prandiale è caratterizzato da una complessa risposta di tipo immunitario, endocrino e metabolico. Essa consegue al consumo dei macronutrienti ed ai loro metaboliti.

Pur trattandosi di una condizione transitoria e temporanea, ma di durata superiore a 16 ore, è responsabile di una reazione infiammatoria da parte dell'organismo e della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che variano in base al modello alimentare seguito (Meessen *et al.*, 2019).

● Regime alimentare dei Paesi occidentali

È un regime prevalentemente ipercalorico in quanto ricco di grassi e zuccheri raffinati che determinano un aumento eccessivo del glucosio plasmatico, delle lipoproteine ricche di trigliceridi (VLDL), dei chilomicroni (lipoproteine in grado di legare il colesterolo ed i trigliceridi a livello intestinale e trasportarli al fegato) che causano infiammazione e produzione di ROS.

● Meccanismi molecolari pro-infiammatori

Una dieta ricca di grassi saturi e carboidrati semplici induce infiammazione per attivazione dei Toll Like Receptor-4 (TLR-4). I lipopolisaccaridi (LPS), prodotti della parete dei batteri del microbiota intestinale, sono i più importanti ligandi di TLR4. Questi composti traslocano in circolo per incremento della permeabilità intestinale e causano uno stato pro-infiammatorio definito "endotossiemia metabolica".

Macronutrienti possono indurre la produzione di ROS da parte dei leucociti che appare più elevata nei soggetti obesi e con resistenza insulinica.

ROS e LPS determinano l'attivazione del fattore di trascrizione NF-κB e la produzione di citochine pro-infiammatorie, ma anche incremento di ROS.

Nel periodo post prandiale viene attivato anche il sistema del complemento e CD14. I chilomicroni sono potenti attivatori di C3 il cui ruolo è la distruzione di sostanze estranee; in condizioni di ipernutrizione, può attivare una risposta infiammatoria di basso grado.

L'iperglicemia post prandiale determina un aumento di citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6) che sono contrastate dall'azione antinfiammatoria dell'insulina. Nei pazienti con insulinoresistenza, al contrario, la condizione di iperinsulinemia attiva il tessuto adiposo a produrre TNF-alfa e IL-6. L'insulina quindi riveste un duplice ruolo: antinfiammatorio e pro-infiammatorio.

● Meccanismi ormonali che partecipano all'infiammazione post-prandiale:

a)mediatori infiammatori

LPS, TLR4, IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa, sCD14, complemento C3, NF-κB, Insulina (effetti pro-infiammatori e antinfiammatori), leptina;

b)mediatori antinfiammatori

FGF19 (*Fibroblast Growth Factor 19*), GLP-1(*Glucagon-like peptide-1*), grelina, acidi biliari;

c)ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

l'ormone adrenocorticotropo e il cortisolo incrementano nel periodo post prandiale.

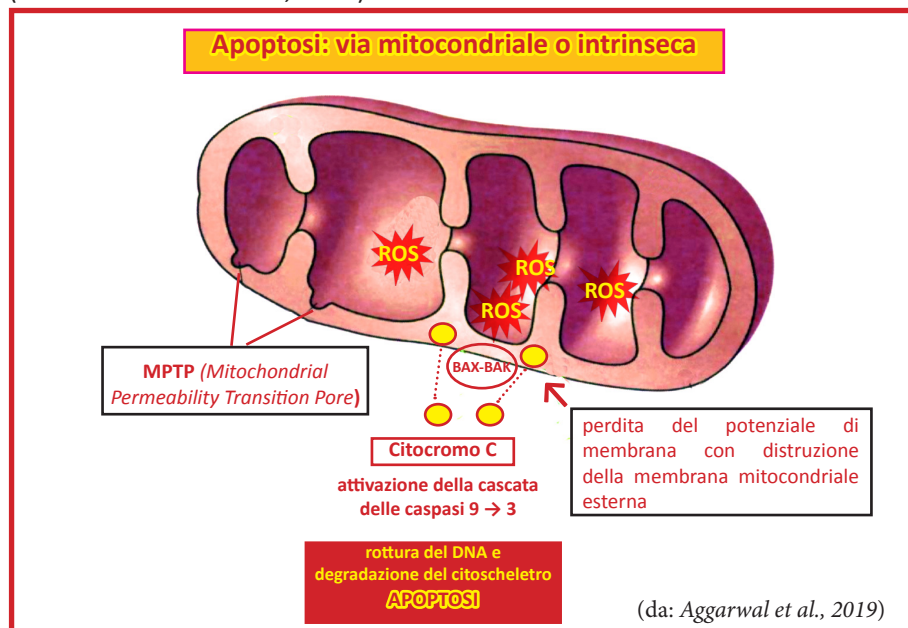
Apoptosi (morte cellulare programmata)

Apoptosi si verifica per attivazione di specifici meccanismi endocellulari attraverso due vie:

- a) **via mitocondriale o intrinseca** (più diffusa);
- b) **via estrinseca**.

Il controllo dell'apoptosi è possibile attraverso l'equilibrio di segnali pro e antiapoptotici mediato da proteine denominate Bcl (*B Cell Lymphoma*) che governano la permeabilità della membrana mitocondriale esterna formando dei canali sulla sua superficie. **Bcl-2** e **Bcl-XL** sono fattori anti-apoptotici, **BAX**, **BAK**, **BAD**, **Bcl-XS** sono Bcl pro-apoptotiche. Quando i canali BAX e BAK si aprono lasciano uscire dai mitocondri molecole pro-apoptotiche quali il **citocromo C** che attivano la cascata delle **caspasi** ed in particolare della caspasi 9 e 3 che portano all'apoptosi. Lo **zinco** ha un importante ruolo nella regolazione dell'apoptosi (vedi dopo). L'attivazione delle caspasi attraverso la via estrinseca ha inizio con il legame di molecole quali TNF, FADD, FasL con gli specifici recettori tra cui TNFR e Fas.

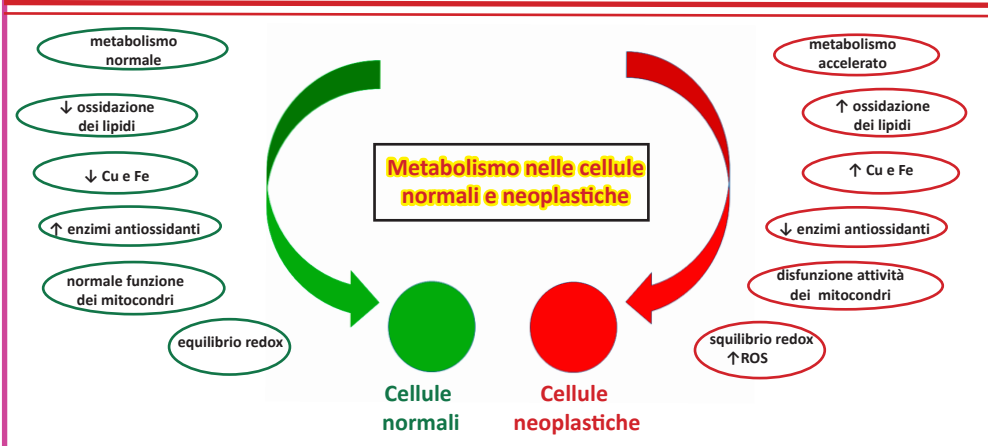
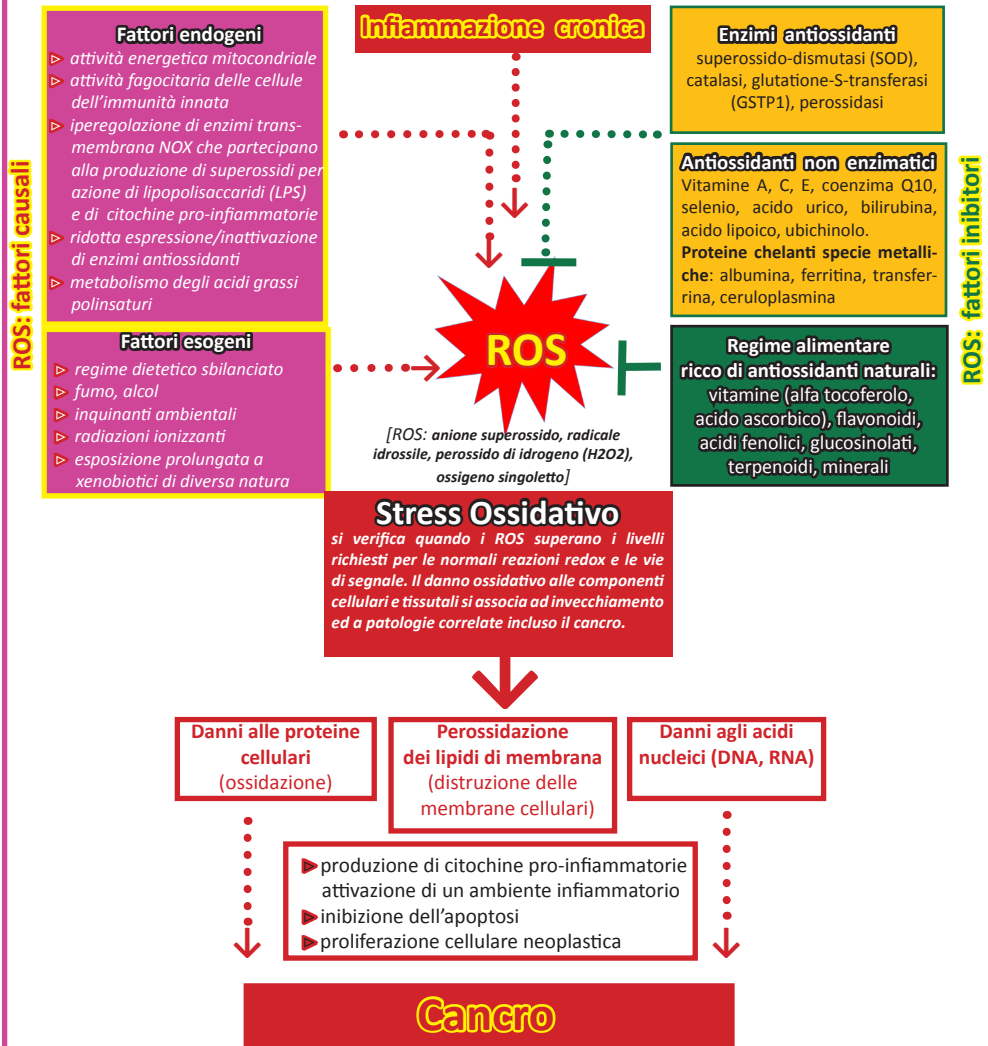
L'attivazione della via intrinseca o di quella estrinseca attiva caspasi esecutrici (soprattutto 3 e 7) deputate alla rottura del DNA e alla degradazione del citoscheletro. I corpi apoptotici che ne derivano vengono fagocitati dai macrofagi (Chiurchiù e Maccarrone, 2016).



Nella prostata le cellule accumulano elevati livelli di zinco che entrando nei mitocondri provoca il rilascio del citocromo C e innesca l'attivazione della caspasi e l'induzione dell'apoptosi. In alternativa lo zinco può inibire l'aconitasi mitocondriale (enzima che catalizza la produzione di isocitrato dal citrato nel ciclo di Krebs). Ciò determina l'accumulo di alti livelli di citrato caratteristici delle cellule prostatiche.

Autofagia: processo catabolico di autodigestione che permette la sopravvivenza cellulare in condizioni estreme (prevede la fagocitosi degli stessi organelli).

RADICALI LIBERI DELL' OSSIGENO E STRESS OSSIDATIVO



Composti Ossidanti

Sono specie reattive che, se in eccesso, possono determinare l'ossidazione delle proteine, dei lipidi e mutazioni del DNA creando le basi per la carcinogenesi.

Le più conosciute sono il radicale idrossile (OH), l'anione superossido (O_2^-), il perossido di idrogeno (H_2O_2), gli idroperossidi (ROOH), l'ossido nitrico (NO), il perossinitrito (ONOO⁻), l'ossigeno singoletto.

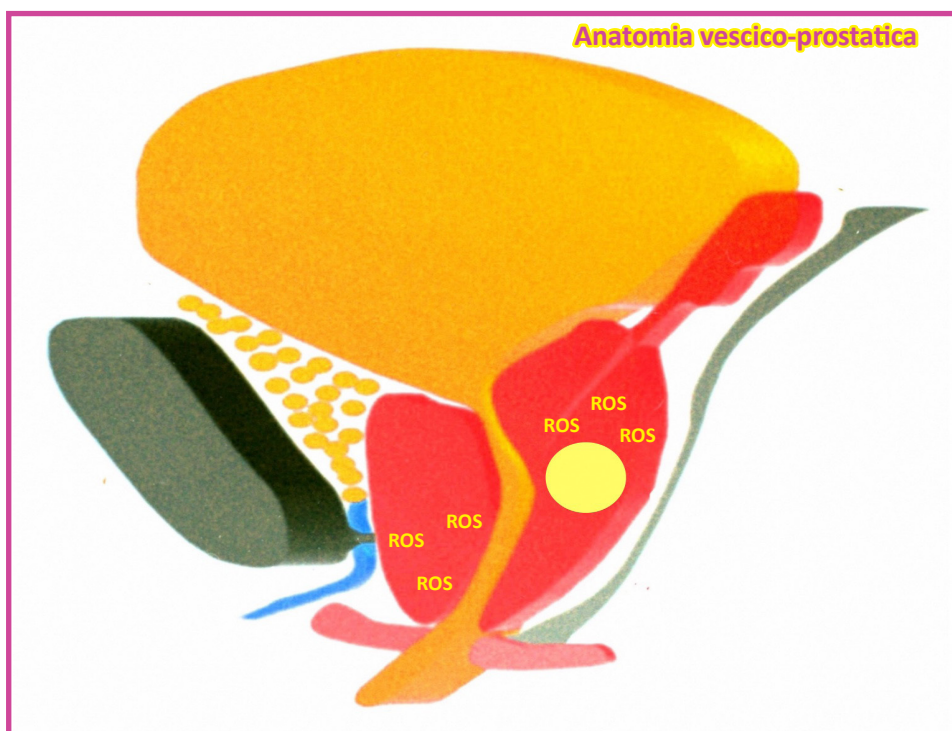
Antiossidanti

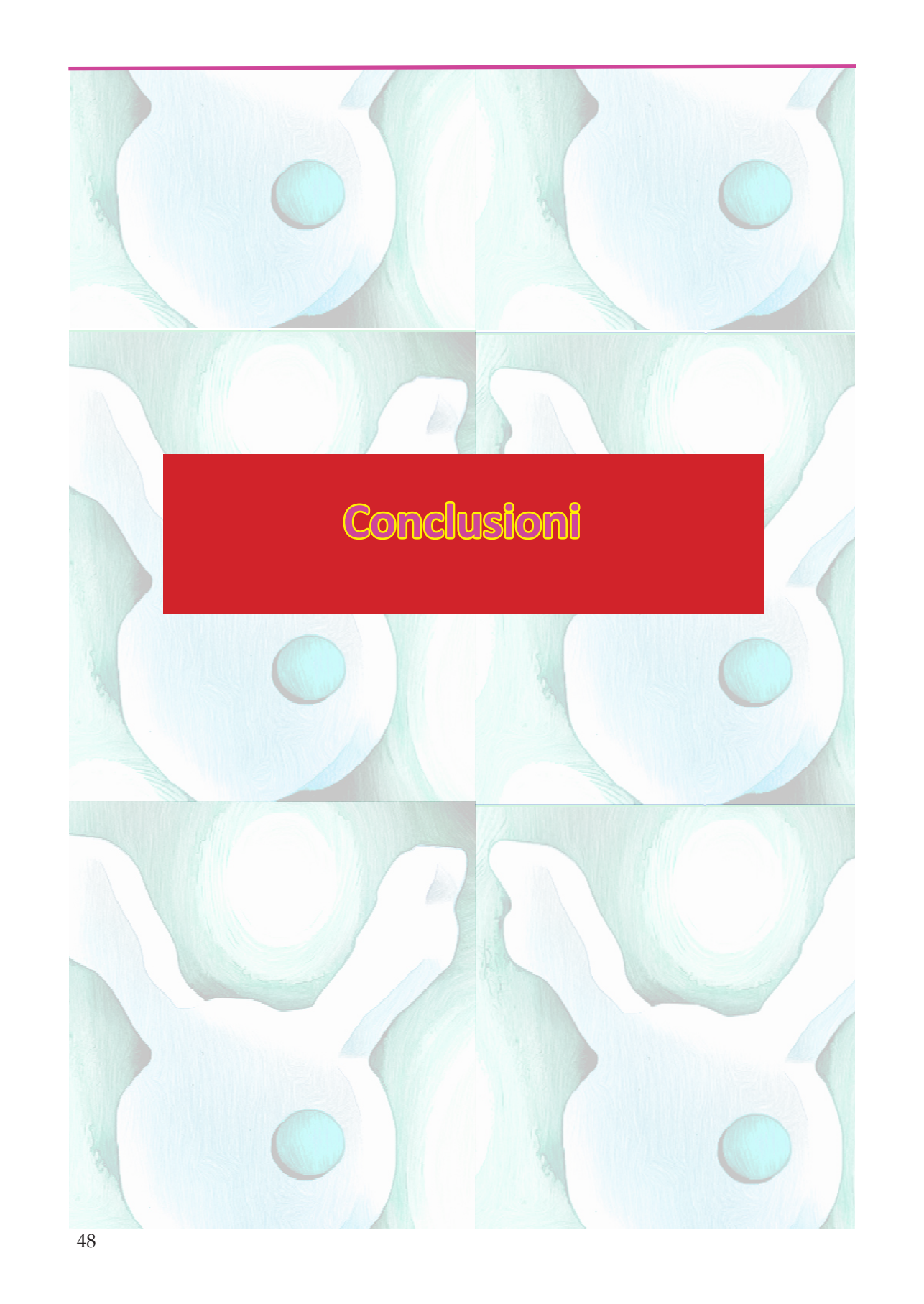
- **I sistemi enzimatici più noti comprendono:**

enzimi superossido-dismutasi (SOD), catalasi, glutatione-perossidasi eme-ossigenasi (HO-1 e HO-2 = hanno effetti antiossidanti indiretti attraverso la degradazione dell'eme libero pro-ossidante, che deriva dalle emoproteine, e la generazione di biliverdina e bilirubina che hanno proprietà antiossidanti.

- **Le molecole non enzimatiche includono:**

glutathione, carotenoidi, vitamine A, C, E
perossiredossine, Coenzima Q 10, acido urico, melatonina, polifenoli, selenio
biliverdina e bilirubina





Conclusioni

Conclusioni

Un considerevole numero di studi dimostra il rilevante contributo dello stress ossidativo, indotto da specie reattive dell'ossigeno (ROS), in numerose patologie croniche della terza età (diabete, obesità, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, neurodegenerative) e nei tumori.

A livello prostatico stress ossidativo (SO) e infiammazione cronica rappresentano fenomeni rilevanti nella prostatite cronica e nella IPB potendo indurre la proliferazione dei tessuti ghiandolare e stromale dovuti alla produzione dei fattori di crescita VEGF e TGF-beta da parte di cellule infiammatorie. SO è inoltre un evento precoce nella carcinogenesi prostatica ed un potente fattore di rischio per la progressione tumorale. Per tutti questi motivi rappresenta un potenziale target terapeutico (*Roumeguère et al., 2017*).

Abbiamo visto come **lo stress ossidativo aumenta nelle cellule con l'avanzare della età** per uno squilibrio fra produzione di radicali liberi e un difetto nei sistemi di difesa antiossidante dell'organismo. Stress ossidativo e infiammazione cronica di basso grado caratterizzano anche alcune condizioni patologiche quali la sindrome metabolica/obesità che presentano oggi un marcato incremento nei Paesi occidentali, anche nei giovani adulti, con caratteristiche che possono definirsi epidemiche. Queste affezioni si manifestano per complesse interazioni fra fattori genetici, ambientali, cattive abitudini alimentari, sedentarietà e stile di vita non corretto e sono causa di squilibri ormonali.

Ad esse potrebbe essere attribuito l'incremento dei casi di CaP che vengono osservati al di sotto dei 50 anni ma anche lo sviluppo di CaP di alto grado e più aggressivo. Infatti l'infiammazione prostatica cronica, come rilevata in pazienti con sindrome metabolica, è associata ad un'alta presenza di citochine pro-infiammatorie e fattori di crescita (*De Nunzio et al., 2012; Gacci et al., 2017*).

Tutti i fattori che contribuiscono allo stress ossidativo ed all'insorgenza di infiammazione cronica sistemica di basso grado vanno a sommarsi, a livello della ghiandola prostatica, a processi

infiammatori locali a carattere cronico che sono causa di stress ossidativo. Radicali liberi in eccesso legano macromolecole quali proteine, lipidi e acidi nucleici determinando l'insorgenza di disfunzioni cellulari e tissutali che possono portare a un danno degli acidi nucleici ed in particolare del DNA.

Infiammazione cronica di basso grado a carattere sistemico, stress ossidativo e infiammazione nei tessuti prostatici, possono rappresentare il punto di partenza da cui prende origine il CaP che si manifesta in più alta percentuale dei casi nella zona periferica della ghiandola frequente sede di patologia infiammatoria.

Una volta che la neoplasia si è manifestata, lo stress ossidativo contribuisce al mantenimento dell'infiammazione che si estende anche al microambiente tumorale che circonda i tessuti neoplastici ed è causa di progressione tumorale e dell'insorgenza di resistenza alle terapie. Contribuiscono al fenomeno i macrofagi tumore associati (TAM) ed altri elementi dell'immunità.

Il cancro della prostata, come altri tumori maligni, è un processo estremamente complesso in cui numerosi fattori possono spiegare i vari aspetti di questa neoplasia. Ma lo stress ossidativo è sicuramente in gioco nella patogenesi e nella progressione neoplastica; per questo motivo lo stile di vita ed il regime dietetico possono avere un ruolo preventivo. Sebbene nessun regime dietetico possa prevenire o eradicare la neoplasia, può sicuramente contrastarla, soprattutto nei soggetti anziani con tumori di basso grado e nei pazienti affetti da sindrome metabolica e obesità. Inoltre nei casi in terapia ormonosoppressiva può ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare.

L'interesse della ricerca è incentrato anche sulla valutazione di supplementi dietetici atti a ridurre il rischio di sviluppare il CaP o da associare a terapie specifiche. Ma a questo proposito è necessario considerare il pericolo che può derivare dalla somministrazione di composti naturali, al di fuori del regime alimentare, non preventivamente testati. È questo il caso della vitamina E, utilizzata nello studio SELECT, i cui effetti negativi si sono manifestati a distanza di anni. Da questa esperienza deriva la

necessità di individuare e valutare in modo rigoroso nutraceutici che possono essere utilizzati come misura preventiva. Numerose sostanze hanno un ruolo nel modulare lo stress ossidativo ma si differenziano fra loro per diversi meccanismi di azione quali la difesa antiossidante ed antinfiammatoria, l'attività su molecole e vie di segnale, l'intervento sul ciclo mitotico e l'apoptosi.

Per alcuni nutraceutici emerge la possibilità che essi possano agire sulle cellule neoplastiche anche con attività pro-ossidante; ciò non deve stupire se consideriamo che nell'organismo alcune molecole svolgono azioni talora opposte a seconda dei contesti. L'azione pro-ossidante di un composto può essere espressione delle dosi somministrate ma può anche essere dovuta ad alterazione dell'equilibrio redox nelle cellule. Può accadere infatti che un composto manifesti attività antiossidante in cellule con un normale metabolismo, ma diventi pro-ossidante quando esso è accelerato, come in presenza di una neoplasia in attiva moltiplicazione. Il fitocomposto, in questo caso, aumentando i livelli di stress ossidativo endocellulare non contrastato dai meccanismi di difesa antiossidanti, spesso insufficienti nelle cellule in attiva moltiplicazione, determina apoptosi. Essa è dovuta a rottura della membrana mitocondriale esterna ed all'attivazione delle caspasi con frammentazione del DNA e degradazione del citoscheletro.

Ecco quindi che CaP e stress ossidativo sono intimamente connessi fra loro. Lo stress ossidativo può infatti dar inizio alla carcinogenesi, alla formazione di una neoplasia occulta e successivamente manifesta o anche alla progressione neoplastica con comparsa di metastasi scheletriche, linfoghiandolari, etc. e alla ripresa locale della neoplasia dopo intervento.

L'aumento delle conoscenze sui rapporti fra stress ossidativo e CaP aprono alcuni possibili scenari:

- a) l'impiego in sicurezza di nutraceutici per la prevenzione primaria o per ridurre il rischio di progressione della neoplasia;
- b) il possibile utilizzo di composti attivi in associazione a farmaci antineoplastici allo scopo di incrementare la loro efficacia;
- c) l'utilizzo dello stress ossidativo indotto da alcuni nutraceutici

come arma terapeutica.

Già da oggi è possibile utilizzare, a scopo preventivo, un regime dietetico con un ridotto apporto di carboidrati semplici, proteine animali e cibi ad alto contenuto di grassi saturi e idrogenati che possono indurre stress ossidativo ma, al contrario, ricco di acidi grassi omega-3, acidi grassi monoinsaturi, composti vegetali ricchi di nutraceutici antiossidanti e antinfiammatori, vitamine (A, B, C), minerali (selenio, zinco) e fibre dietetiche, evitando un apporto eccessivo di calcio ed equilibrando i livelli di vitamina D. Tale regime, accompagnato da restrizione calorica e da regolare attività fisica per ridurre o mantenere il peso corporeo ed il girovita, può essere utile anche in soggetti con CaP a basso rischio in sorveglianza attiva (*Gregg et al., 2021*) e come alternativa al trattamento definitivo immediato. Queste misure possono essere adottate fin dalla giovane età come prevenzione primaria ma sono utili anche nei soggetti con carcinoma prostatico in terapia con antiandrogeni allo scopo di ridurre complicanze cardiovascolari.



Molecole e vie di segnale

Molecole e vie di segnale

AIF=*Apoptosis Inducing Factor*

AIM2=*Absent in Melanoma 2*: è parte dell'inflammasoma.

AKT o Protein-chinasi B= è una chinasi citosolica con attività regolatrice dell'apoptosi. Svolge un ruolo chiave nel pathway PI3/Akt. È un importante attivatore del recettore androgenico (AR) che è necessario per la sopravvivenza e la crescita di cellule di CaP. Quando Akt è attivato promuove la sopravvivenza cellulare inibendo l'apoptosi per inattivazione di fattori pro-apoptotici incluso BAD e caspasi 9.

AMPK=*AMP-Activated Protein Kinase*: chinasi che ha un ruolo nel mantenimento dell'omeostasi cellulare energetica. Inibisce le ciclossigenasi COX-2 e mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*).

AP-1=*Activator Protein-1*: fattore di trascrizione regolatore dell'espressione di geni coinvolti nella cancerogenesi.

AR=*Recettore Androgenico*

ATM=*Ataxia Telangiectasia Mutated*

BAD=*Bcl2-Associated Death*: proteina pro-apoptotica

BAX=*Bcl2-Associated X, Apoptosis regulator*: proteina pro-apoptotica

Bcl-2= *B Cell Lymphoma-2, Apoptosis regulator*: proteina anti-apoptotica espressa in modo rilevante nel CaP androgeno-indipendente

CAF=*Cancer Associated Fibroblast*

CaP=*Carcinoma Prostatico*

Caspasi=sono un gruppo di proteasi essenziali per l'attivazione dell'apoptosi.

CD14=*Cluster di differenziazione 14*: proteina prodotta prevalentemente dai macrofagi. Favorisce la rilevazione di batteri legando il lipopolisaccaride (LPS).

COX-2=*Ciclossigenasi*: enzimi inducibili attivati da citochine infiammatorie, liposaccaridi batterici (LPS), fattori di crescita. Producono anioni superossidi e si associano a malattie infiammatorie e tumorali.

DU145, PC3, LNCap= linee cellulari di carcinoma prostatico che sono impiegate nella ricerca. Le DU145 esprimono il recettore androgenico.

EGFR= *Epidermal Growth Factor Receptor*

EMT=*Epithelial Mesenchymal Transition*

Ftf=*Forkhead transcription factors*

HO=*Heme Oxygenase (sistema HO-1 e H0-2)*. L'espressione del gene HO-1 costituisce uno dei meccanismi più efficienti per la protezione delle cellule dallo stress ossidativo. La sua trascrizione incrementa in presenza di segnali redox (ROS, citochine, metalli pesanti, etc.). Bassi livelli plasmatici di HDL-C ed alti livelli di trigliceridi influenzano

significativamente il sistema HO con incremento dello stress ossidativo e rimodellamento del tessuto prostatico (*Castelli et al., 2015*).

IGF-1=*Insulin Like Growth Factor-1*: fattore di crescita insulinosimile.

Inflammasoma=complesso multiproteico che si genera nel compartimento citosolico di cellule immunitarie e infiammatorie come immunorispota a segnali esogeni (agenti patogeni) o endogeni (danno cellulare/ tissutale). Fra di essi risultano NLRP3 e AIM2 che sono attivati dall' ipossia e sono in grado di indurre una risposta infiammatoria.

iNOS=*inducible Nitric Oxide Synthase*

IPB = *Iperplasia Prostatica Benigna*

LPS =*Lipopolisaccaride* della parete batterica. È un lipide associato a polisaccaridi e proteine: costituisce in misura prevalente la membrana esterna dei batteri Gram negativi.

MAPK=*Mitogen Activated Protein Kinase*: proteina regolatrice della crescita e sopravvivenza di cellule tumorali.

MCL-1=*Myeloid Cell Leukemia-1*

MCP-1=*Monocyte Chemoattractant protein-1*

mTOR=*Mammalian Target of Rapamycin*: chinasi citoplasmatica che in associazione con altre proteine forma i complessi mTORC1 e mTORC2, che regolano la crescita e la proliferazione cellulare.

NADPH=*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase*: complesso enzimatico appartenente alla classe delle ossidoriduttasi.

NF- κ B=*Nuclear Factor - kappa B*: fattore di trascrizione che ha un ruolo primario nel regolare la risposta immunitaria, nell'infiammazione, nella proliferazione cellulare e nel cancro.

NLR=*Nod-Like Receptor*: sensore proteico intracellulare.

NLRP3= *Nod-Like Receptor Protein-3*: inflammasoma che regola l'attivazione di caspasi-1 e induce una risposta infiammatoria mediante le citochine pro-infiammatorie IL-1 beta e IL-18.

NO=*Nitric Oxide*: ossido nitrico.

NOX=*NADPH ossidasi*: complesso enzimatico transmembrana che utilizza l'ossigeno come substrato per la produzione di radicali liberi (superossidi e perossidi di idrogeno).

Nrf2=*Nuclear factor erythroid-2 related factor-2*: fattore di trascrizione regolatore centrale del sistema di difesa cellulare antiossidante. È il principale attivatore degli enzimi antiossidanti citoprotettivi.

PARP=*Poli ADP-ribosio polimerasi*: enzimi che hanno un ruolo nella regolazione del metabolismo, nelle malattie metaboliche, nella infiammazione e nei tumori.

P53= è una proteina conosciuta come il “*guardiano del genoma*”. È un soppressore tumorale in grado di iniziare l'apoptosi (attiva la trascrizione della proteina pro-apoptotica BAX) nelle cellule che presentano un danno del DNA.

PI3K=Phosphatidyl-Inositol-3OH Kinase. Famiglia di enzimi che partecipano alla crescita, proliferazione, differenziazione e sopravvivenza cellulare.

PI3K/Akt/mTOR= via di segnale in grado di promuovere la glicolisi aerobica con un ruolo chiave nella crescita e proliferazione cellulare. Si presenta disregolata nel CaP avanzato ma anche nelle forme localizzate.

Viene attivata dal glucosio ematico, dagli acidi grassi, ormoni (insulina), fattori di crescita (IGF-1), citochine, mitogeni.

Poliammine= sono composti organici dotati di due o più gruppi amminici. Le più note sono: putresceina, cadaverina, spermidina e spermina. Esse sono fattori di crescita cellulare. La ghiandola prostatica presenta i più alti livelli di poliammine che risultano ulteriormente più elevati nelle cellule tumorali. Per questo motivo la possibilità di inibire queste molecole ha suscitato un particolare interesse in campo oncologico e per il trattamento del CaP. La terapia con inibitori tuttavia può essere vanificata dall'acquisizione di queste sostanze con il regime dietetico (sono ricchi di poliammine gli agrumi, le Solanacee, i kiwi, le banane, la frutta tropicale, i salumi, i formaggi stagionati, etc.) e attraverso la produzione della microflora intestinale che può compensare la diminuzione dei livelli di queste sostanze indotta farmacologicamente (*Devens et al., 2000*).

RNS=Reactive Nitrogen Species: specie reattive derivate dall'azoto. Si formano in condizioni di ipossia dalla catena respiratoria mitocondriale che può produrre perossi-nitrito e ossido nitrico (NO), prodotto dalla NO sintasi inducibile (iNOS).

RONs=Reactive Oxygen and Nitrogen Species

ROS=Reactive Oxygen Species: specie reattive derivate dall'ossigeno. Vengono suddivise in **specie radicaliche** (anione superossido, radicale idrossile, radicale perossile) e **non radicaliche** (ossigeno singoletto, ozono, perossido di idrogeno). Gli enzimi NADPH ossidasi, le ciclossigenasi e le lipossigenasi producono anioni superossidi. Quando la produzione di ROS supera le capacità antiossidanti dell'organismo si verifica stress ossidativo (SO). Per bassi livelli di SO si ha l'induzione del fattore di trascrizione Nrf2 e di enzimi antiossidanti. Per alti livelli di SO si verifica una risposta infiammatoria per attivazione dei fattori di trascrizione NF-kB ed AP-1. Un livello eccessivo di SO determina alterazioni della membrana mitocondriale che porta ad apoptosi e a necrosi cellulare.

SHBG=Sex Hormone Binding Globulin: glicoproteina plasmatica prodotta dal fegato e deputata al trasporto degli ormoni sessuali (testosterone, estradiolo) nel sangue.

SIRT1=*Silent Information Regulator-1*: enzima deacetilante (Sirtuina) che partecipa al metabolismo e all'attività energetica della cellula.

SO=*Stress Ossidativo*. Vedi ROS.

TAM=*Tumor Associated Macrophages*

TGF-beta=*Transforming Growth Factor-beta*

TLR=*Toll-Like Receptor*: recettore transmembrana.

TLR4= *Toll-Like Receptor-4*: sono molecole proteiche che hanno la funzione di recettore: sono espresse su cellule dell'immunità innata (monociti/macrofagi, cellule dendritiche), su cellule epiteliali (pelle, apparato digerente, apparato riproduttivo, apparato respiratorio) e sulla microglia. TLR4 ha un ruolo protettivo per l'organismo perché innesca risposte immunitarie/inflammatorie in presenza di patogeni esterni (PAMPs= *Pathogen Associated Molecular Patterns*) o interni (DAMP=*Danger Associatesd Molecular Patterns*).

TLR4 è il ligando di LPS (componente della membrana dei batteri Gram -) o di suoi frammenti. La stimolazione di TLR4 da parte di molecole batteriche e di ligandi endogeni induce la produzione di citochine infiammatorie (IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa, TGF, iNOS e l'espressione di proteine antiapoptotiche). L'attivazione troppo prolungata del segnale TLR4 da parte di LPS su cellule prostatiche può promuovere lo sviluppo di un microambiente immunosoppressivo e la trasformazione cellulare maligna (TLR4 sono espresse su cellule di CaP). TLR4 possono contribuire anche allo sviluppo di altre neoplasie (colon, pancreas, fegato, pelle).

Gli isotiocianati e il sulforafano inibiscono TLR4. Anche il curcumin modula il recettore TLR4 ed ha effetto inibitorio del segnale TLR4-MAPK/NF-kB come altri polifenoli. Ne consegue che l'inibizione di TLR4 potrebbe essere utile nel trattamento di malattie tumorali, malattie immunitarie e neurodegenerative; infatti il segnale TLR4/Nf-kB è anche causa di infiammazione cerebrale e di disordini neurodegenerativi (Peri F, 2014; Molteni et al., 2018; Ou et al., 2018; Azam et al., 2019; Panaro et al., 2020).

TRPA1=*Transient Receptor Potential Ankyrin 1*: è un membro della famiglia TRP di proteine di canali ionici la cui attivazione da parte dei ROS regola l'afflusso di calcio ioni. Esso può costituire un importante segnale regolatore di risposte fisiologiche e biologiche incluse la proliferazione e la sopravvivenza cellulare.

VEGF=*Endothelial Growth Factor*



Bibliografia

Bibliografia

- Acquaviva et al.** Antiproliferative effect of oleuropein in prostate cell lines. *Int J Oncol*, 2012.
- Aggarwal et al.** Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol*, 2006.
- Aggarwal B.B.** Prostate cancer and curcumin. *Cancer Biol Therapy*, 2008.
- Aggarwal et al.** Role of reactive oxygen species in cancer progression (...). *Biomolecules*, 2019.
- Albanes et al.** Plasma tocopherols and risk of prostate cancer in the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *Cancer Prev Res*, 2014.
- Azam et al.** Regulation of TLR signaling pathway in the treatment of age-linked neurodegenerative diseases: focus on TLR4 signaling. *Frontiers Imm*, 2019.
- Ardura et al.** Role of calcium signaling in prostate cancer progression (...). *Cancers*, 2020.
- Azrad et al.** Flaxseed-derived enterolactone is inversely associated with tumor cell proliferation in men with localized prostate cancer. *J Med Food*, 2013.
- Basu et al.** A small molecule polyamine oxidase inhibitor blocks androgen-induced oxidative stress and delays prostate cancer progression in the Tramp mouse model. *Cancer Res*, 2009.
- BC Cancer Agency. Oncology Nutrition.** Nutrition guide for men with prostate cancer. Ed. 2014.
- Benelli R.** Nutrizione e cancro. Ed. Partner-Graf S.R.L., 2010.
- Benelli e Capecchi.** Le spezie per la salute. Ed. Partner-Graf S.R.L., 2019.
- Benelli e Capecchi.** Il laboratorio nell'infiammazione. Ed. LILT-Prato, 2020.
- Benelli e Gavazzi.** Il carcinoma della prostata. Ed. Ipsen, 1993.
- Benelli e Gavazzi.** Curcuma e curcuminoidi. Ed. Partner-Graf S.R.L., 2017.
- Benelli e Giacchè.** Attività fisica è prevenzione. Ed. Partner-Graf S.R.L., 2018.
- Benelli R.** Gli Inflammasomi. Ed. LILT-Prato, 2019.
- Bertin R.** Studio dell'attività antiossidante di metaboliti secondari da piante medicinali (...). Scuola di dottorato in scienze farmacologiche, Università di Padova, 2013.
- Bezerra et al.** The dual antioxidant/prooxidant effect of eugenol (...). *Nutrients*, 2017.

Bhuiyan et al. Down-regulation of AR by 3,3-diindolylmethane contributes to inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis in both hormone-sensitive LNCaP and insensitive C4-2B prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2006.

Blaser et al. TNF and ROS crosstalk in inflammation. *Trends in Cell Biology*, 2015.

Bleyer et al. Prostate cancer in young men: an emerging young adult and older adolescent challenge. *Cancer*, 2019.

Calvani et al. Nutraceutical boom in cancer. Inside the Labyrinth of ROS. *Mol Sciences*, 2020.

Campanella et al. The effect of the mediterranean diet on lifespan (...). *Int J Epid*, 2020.

Capecchi e Benelli. Dieta antinfiammatoria e patologie della terza età. Ed. LILT-Prato, 2020.

Capiod et al. Do dietary calcium and vitamin D matter in men with prostate cancer? *Nature Reviews Urol*, 2018.

Castelli et al. Metabolic syndrome and prostatic disease (...). *Int Braz J Urol*, 2016.

Castejon et al. Potential protective role exerted by secoiridoids from *Olea europaea* L (...). *Antioxidants*, 2020.

Chandler et al. Effect of vitamin D3 supplements on development of advanced cancer a secondary analysis of the VITAL randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 2020.

Chiurchiù e Maccarrone. I radicali liberi e la loro rilevanza in biomedicina. Ed. Piccin, 2016.

Cicero et al. Nutraceutical treatment and prevention of BPH and prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl*, 2019.

Clementi et al. Naringenin is a powerful inhibitor of SARS-CoV-2 infection in vitro. *Pharmacol Res*, 2020.

Cordero e Alcocer-Gomez. Inflammasomes: clinical and therapeutic implications (...). Ed. Springer, 2018.

de Bono et al. Olaparib for metastatic castration resistant prostate cancer. *N Eng J Med*, 2020.

Del Ben et al. Oleuropein -enriched chocolate by extra virgin olive oil blunts hyperglycaemia in diabetic patients (...). *Clin Nutr*, 2020.

De Marzo et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2007.

De Nunzio et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic disease. *Eur Urol*, 2012.

Deschasaux et al. Dietary total and insoluble fiber intakes are inversely associated with prostate cancer risk. *J Nutr*, 2014.

Devens et al. Polyamine depletion therapy in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostate diseases*, 2000.

de Vries et al. Postprandial inflammation: targeting glucose and lipids. *Advances Exper Med Biol*, 2014.

Du et al. Curcumin inhibits CAF (...). *Int J Oncol*, 2015.

Ermak e Davies. Calcium and oxidative stress (...). *Mol Imm*, 2002.

Fajardo A.M. Oxidative stress and prostate cancer, 2014.

Fajardo e Bisoffi. Curcumin analogs, oxidative stress and prostate cancer. 2014.

Farzaei et al. Parsley: a review of ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities. *JTCM*, 2013.

Forni et al. Beneficial role of phytochemicals on oxidative stress and age-related diseases. *Biomed Res Int*, 2019.

Gacci et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017.

Gandaglia et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of BPH. *BJU Int*, 2013.

Geraetz et al. Dietary flavones and flavonoles are inhibitors of PARP-1 in pulmonary epithelial cells. *J Nutr.*, 2007.

Ginzburg et al. Piperlongumine inhibits NF-kB activity and attenuates aggressive growth characteristics of prostate cancer cells. *Prostate*, 2014.

Giovannucci et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Nat Cancer Institute*, 1995.

Giovannucci et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res*, 1998.

Golovine et al. Piperlongumine induces rapid depletion of the androgen receptor in human prostate cancer cells. *Prostate*, 2013.

Grant WB. Review of recent advances in understanding the role of vit. D in reducing cancer risk (...). *Anticancer Res*, 2020.

Gregg et al. Adherence to the Mediterranean diet and grade group progression in localized prostate cancer. An active surveillance cohort. *Cancer*, 2021.

Guo et al. Tangeretin prevents prostate cancer cell proliferation and induces apoptosis (...). *Bangl J Pharm*, 2015.

Gurel et al. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epid Biomarkers*, 2014.

Ha et al. Anthocyanin induces apoptosis of DU-145 cells in vitro and inhibits xenograft growth of prostate cancer. *YMJ*, 2015.

Han et al. Roles of reactive oxygen species in biological behaviors of prostate cancer. *Biom Res Int*, 2020.

He et al. Phytoestrogens and risk of prostate cancer (...). *Worl J Surg Oncol*, 2015.

He et al. The contrasting roles of inflammasomes in cancer. *Am J Cancer Res*, 2018.

Heinonen et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene (...). *J National Cancer Inst*, 1998.

Karna et al. Benefits of whole ginger extract in prostate cancer. *Br J Nutr*, 2012.

Kaushik et al. Trikatu - a combination of three bioavailability enhancers. *Int J Green Pharm*, 2018.

Kaya et al. Oxidative stress parameters in patients with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and asymptomatic inflammatory prostatitis (...). *Adv Clin Exp Med*, 2017.

Khandrika et al. Role of oxidative stress in prostate cancer. *Cancer Letter*, 2009.

Kim et al. The natural plant flavonoid apigenin is a strong antioxidant (...). *Anat Sci Int*, 2019.

Klein et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA*, 2011.

Knekt et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr*, 2002.

Kunnumakkara et al. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? *J Transl Med*, 2018.

Lambert e Elias. The anti-oxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols. *Arch Biochem Biophys*, 2010.

Lee et al. Biologic differences between peripheral and transition zone prostate cancer. *Prostate*, 2015.

Lestari e Meyanto. The emerging nutraceutical potential of pumpkin seeds. *Ind J Cancer Chem*, 2018

Linee guida AIOM. Tumori dell'anziano. Ed. 2019.

Li et al. Advances of zinc signaling studies in prostate cancer. *Molecular Sciences*, 2020.

Lin et al. Naringenin modulates the metastasis of human prostate cancer cells by down regulating the matrix metalloproteinases -2/-9 via ROS/ERK1/2 pathways. *Bangl J Pharm*, 2014.

Lin et al. Reactive oxygen species and colorectal cancer. *J Cell Phys*, 2018.

Lin et al. Benzyl isothiocyanate induces reactive oxygen species-initiated autophagy and apoptosis in human prostate cancer cells. *Oncotarget*, 2017.

Manson et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *New Eng J Med*, 2019.

Marandino et al. Evaluation of cognitive function in trials testing new-generation hormonal therapy in patients with prostate cancer. *Cancers*, 2020.

Martinez-Martinez et al. Resveratrol promotes apoptosis through the induction of dual specificity phosphatase I and sensitizes prostate cancer cells to cisplatin. *Fond Chem Toxicol*, 2019.

Matsushita et al. Influence of diet and nutrition on prostate cancer. *Int Journal Mol Sciences*, 2020.

McCubrey et al. Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs. *Aging*, 2017.

McNeal J.E. The zonal anatomy of the prostate. *The prostate*, 1981.

Meessen et al. Human postprandial nutrient metabolism and low -grade inflammation (...). *Nutrients*, 2019.

Mileo e Miccadei. Polyphenols as modulator of oxidative stress in cancer disease (...). *Oxid Med Cell Long*, 2016.

Molteni et al. Natural productys with TLR4 antagonist activity. *Int J Inflamm.*, 2018.

Moyad MA. What is the role of nutrition in the etiology of prostate cancer? *Medscape*, 2020.

Murray-Stewart e Casero Jr. Regulation of polyamine metabolism by curcumin for cancer prevention and therapy. *Medical Sciences*, 2017.

Murray-Stewart et al. Polyamine catabolism and oxidative damage. *J Biol Chem*, 2018.

Navaneethakrishnan et al. ROS-mediated cancer cell killing through dietary phytochemicals. *Oxid Med Cell Longev*, 2019.

Oh et al. Spices in a high-saturated-fat, high-carbohydrate meal reduce postprandial proinflammatory cytokines secretion in men with overweight or obesity: a 3 period, crossover, randomized control trial. *J Nutr*, 2020.

Olechnowicz et al. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid and glucose metabolism. *J Physiol Sci*, 2018.

Omabe et al. Exposure of prostate to LPS and hypoxia potentiates neoplastic behavior and risk for prostate carcinogenesis in vivo. *Int Schol Res*, 2014.

Ou et al. The pathologic role of TLR-4 in prostate cancer. *Frontiers Imm*, 2018.

Panaro et al. The emerging role of curcumin in the modulation of TLR4 signaling pathway (...). *Int J Molecular Sciences*, 2020.

Paulis G. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in prostatitis: the possible role of antioxidant therapy. *Res Reports in Urology*, 2018.

Peri F. Molecole organiche attive sul recettore umano TLR4: i farmaci del futuro? *Chimica & Ambiente*, 2014.

Perillo et al. ROS in cancer Therapy (...). *Exp Mol Med*, 2020.

Pilar et al. Protective role of flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside against oxidative stress in rats with metabolic syndrome. *J Food Sci*, 2017.

Ponomareva et al. AIM2, an IFN-inducible cytosolic DNA sensor, in the development of benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Mol. Cancer Res*, 2013.

Ranjan et al. Role of phytochemicals in cancer prevention. *Int J Molecular Sciences*, 2019.

Reczek e Chandel. ROS promotes cancer cell survival through calcium signaling. *Cancer Cell*, 2018.

Roumeguère et al. Oxidative stress and prostatic diseases. *Mol Clin Oncol*, 2017.

Russo et al. HPV and risk of prostate cancer. *Aging Male*, 2020.

Sawada et al. Fiber intake and risk of subsequent prostate cancer in Japanese men. *Am J Cl Nutr*, 2015.

Sawer et al. Zinc deficiency in men over 50 and its implications in prostate disorders. *Frontiers in Oncol*, 2020.

Schin et al. Pro-oxidant actions of carotenoids in triggering apoptosis of cancer cells (...). *Antioxidants*, 2020.

Schipper et al. Polyamines and prostate cancer. *Biochem Soc Trans*, 2003.

Shiota et al. Oxidative stress and androgen receptor signaling in the development and progression of castration-resistant prostate cancer. *Free Radic Biol Med*, 2011.

Shiota et al. Oxidative stress and prostate cancer. 2014. *J Global Oncol*, 2018.

Shiota et al. The development of therapeutics targeting oxidative stress in prostate cancer. *Nihon Rinsho*, 2014.

Singh e Agarwal. Prostate cancer chemoprevention by silibinin (...). *Mol Carc*, 2006.

Singh et al. Human papillomavirus (HPV) infection as an emerging risk factor in prostate cancer. *J Global Oncol*, 2018.

Song e Ho. Zinc and prostate cancer. *Curr Opin Clin Nutr*, 2009.

Spattini e Bevacqua. Guida alla medicina funzionale. Ed. EDRA Spa, 2019.

Stellato et al. The emerging role of PARP inhibitors in prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020.

Sullivan e Chandel. Mitochondrial reactivities oxygen species and cancer. *Cancer & Metabolism*, 2014.

Takahashi et al. Cancer cells coopt the neuronal redox-sensing channel TRPA1 to promote oxidative stress tolerance. *Cancer Cell*, 2018.

Tan e Norhaizan. Oxidative stress, diet and prostate cancer. *World J. Men's Health*, 2020.

Termini et al. Curcumin against prostate cancer: current evidence. *Biomolecules*, 2020.

Ullah et al. Natural antioxidant anthocyanins - a hidden therapeutic candidate in metabolic disorders with major focus in neurodegeneration. *Nutrients*, 2019.

Vanella et al. Apoptotic markers in a prostate cancer cell line: effect of ellagic acid. *Oncology Reports*, 2013.

Varoni et al. Anticancer molecular mechanisms of resveratrol. *Frontiers*, 2016.

Violi et al. Extravirgin olive oil use is associated with improved post prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects. *Nutr Diabetes*, 2015.

Vivarelli et al. Co-carcinogenic effects of vitamin E in prostate. *Scientific Reports*, 2019.

Ward et al. Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways. *World J Surg Oncol*, 2018.

Wilson e Mucci. Diet and lifestyle in prostate cancer. *Adv Exp Med Biol*, 2019.

Wu et al. The role of NLRP3 inflammasome in regulating the progression of prostate cancer. *FASEB Journal*, 2019.

Xu et al. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*, 2019.

Yang e Lian. ROS and diseases (...). *Mol Cell Bioch*, 2020.

Zhu et al. Dietary flavonoid tangeretin induces reprogramming of epithelial to mesenchymal transition in prostate cancer cells by targeting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Oncol Letters*, 2018.

“Carcinoma della prostata e Stress ossidativo”

AUTORI



Roberto Benelli

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



Stefania Capecchi

Farmacista
Nutrizionista LILT Sez. di Prato

con la collaborazione di:

Marco Gavazzi

Urologo
p. Dirigente Endourologia - Prato

con i contributi di:

Roberto Carpi - Direttore S.O.C. Diagnostica per immagini
Azienda USL Toscana Centro

Elena Cecchi - Biologa

Benedetta Marchesini, Costanza Fatighenti - Infermiere LILT - Prato



Prato, 15 Giugno 2021

*Copia non in commercio a cura della LILT Sezione di Prato
scaricabile dal sito www.legatumoriprato.it*





LILT

LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI

prevenire è vivere

SEZIONE DI PRATO

Via Giuseppe Catani, 26/3
Tel. 0574-572798