

L'idrossitirosoleo dell'olio extra vergine di oliva contro il cancro alla prostata

L'idrossitirosoleo, importante biofenolo dell'olio di oliva, induce l'arresto del ciclo cellulare e l'apoptosi nelle cellule tumorali della prostata, sopprimendo molteplici vie di segnalazione oncogeniche

Il tumore alla prostata rappresenta la neoplasia più frequente tra gli uomini con 35 mila diagnosi annue e oltre il 20% di tutti i tumori negli over 50.



Come per altre neoplasie, l'incidenza ha un gradiente Nord-Sud: 99 casi /100.000 residenti /anno nel Nord-Italia, 85 al Centro e 68 casi nel Sud-Italia. Queste differenze sono da attribuire al diverso impiego dei test di screening ma soprattutto a differenti fattori di suscettibilità, diverso stile di vita, in particolare un consumo con la dieta di fattori protettivi come gli antiossidanti da vegetali, frutta, vino rosso e olio di oliva (EVOO).

L'eziologia delle neoplasie prostatiche è multifattoriale cioè il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici [9% di forme ereditarie, diversa incidenza nelle razze umane (la razza nera ha un rischio maggiore per elevati livelli di androgeni)], l'età (l'incidenza aumenta con l'età), fattori ormonali (elevati livelli di testosterone) e lo stile di vita (eccessivo apporto calorico e di grassi saturi).

A fronte di un'elevata incidenza, il tasso di sopravvivenza in Italia è piuttosto alto.

A fare la differenza nella prognosi sono le sedi colpite dalle metastasi e i dati statistici riportano che, nel 20% dei casi, metastatizza preferibilmente in quattro organi: polmoni, fegato, linfonodi e ossa.

La maggior parte dei tumori della prostata è diagnosticata precocemente con lo screening sierologico dell'antigene prostatico specifico (PSA) e l'esplorazione rettale. In una percentuale dei pazienti positivi (tra sei e ottomila nuovi casi annui) il tumore, abbandona la dimensione localizzata e metastatizza ad altri organi.

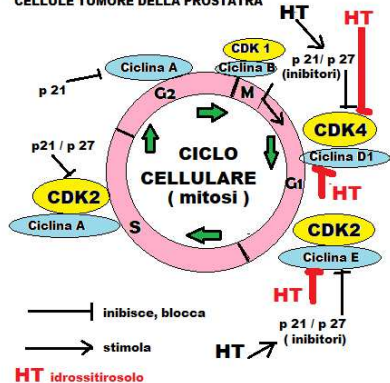
L'organo verso cui si diffonde la malattia ha un impatto diretto sulla sopravvivenza.

Il tumore alla prostata è frequente soprattutto nel corso della terza età, negli anziani il rischio è quaranta volte più alto rispetto ai giovani /adulti. Le persone sane possono prevenire la malattia conducendo uno stile di vita attivo e una dieta mediterranea equilibrata; fondamentale è il consumo di EVOO ricco di polifenoli (piccante e/o amaro), in particolare d'idrossitirosoleo (HT) e dei suoi derivati. Questi sono composti non tossici che hanno un'azione modulatrice su diverse vie di segnalazione cellulare.

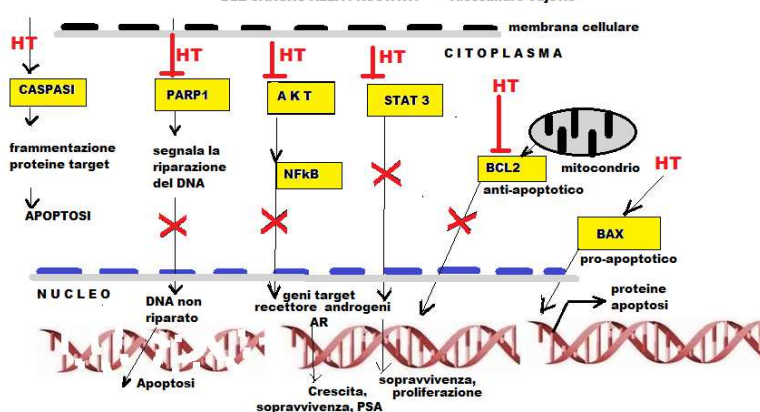
L'HT è il polifenolo dell'EVOO al quale è riconosciuto, da molteplici ricerche, un potenziale agente antitumorale ma è anche un componente endogeno prodotto dall'organismo come molecola del metabolismo del neurotrasmettitore dopamina.

A metà del 2017 è stato pubblicato, su *Nutricion and Cancer*, uno studio di Haseeb Zubair, progettato per valutare l'attività antitumorale di HT contro le cellule tumorali della prostata e verificarne il meccanismo.

INIBIZIONE DEL CICLO CELLULARE DA HT SULLE CELLULE TUMORE DELLA PROSTATA



RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEL MECCANISMO D'AZIONE DELL'HT NELLE CELLULE DEL CANCRO ALLA PROSTATA



Lo studio, condotto su due linee cellulari di tumore e su cellule normali prostatiche, ha dimostrato che l'HT provoca un'inibizione, dose-dipendente, della proliferazione tumorale mentre non agisce su cellule normali suggerendo un effetto cancro-cellula-specifico.

La diminuzione della vitalità di una popolazione cellulare dipende o dall'inibizione della crescita cellulare o dall'induzione dell'apoptosi (morte programmata).

Il ciclo di crescita cellulare si divide in quattro fasi, con tre punti di controllo: l'HT induce l'arresto del ciclo nel passaggio G1/S cioè, quando, essendo iniziata la crescita cellulare e la duplicazione degli organelli, ancora non è replicato il DNA e non sono duplicati i cromosomi.

Il controllo è guidato da due classi di molecole: le cicline e le protein-chinasi-ciclina-dipendenti (CDK) che fosforilano altre proteine.

L'HT inibisce le cicline (D1/E) e le CDK 2/4. Le CDK sono enzimi capaci di trasferire un gruppo fosfato da una molecola di ATP, altamente energetica, ad una specifica proteina bersaglio, intracellulare, modificandone la funzionalità come l'attivazione di geni del DNA. Le cicline, invece, sono proteine che attivano gli enzimi ciclina-dipendenti; si chiamano così perché variano la concentrazione periodicamente (anzi ciclicamente) oscillando da zero a valori elevati, raggiunti in momenti critici del ciclo cellulare.

L'inibizione dell'HT è specifica per le cicline D ed E che intervengono alla fine della fase replicativa cellulare G1 prima di entrare nella fase S della mitosi. L'inibizione della ciclina D1, da HT, si ritrova in altri pochi modelli come il cancro del colon, seno e tiroide.

Inoltre si è dimostrato che l'HT è un induttore delle proteine p21/p27 che hanno un'azione inibitoria sull'azione G1/S-CDK quindi impediscono alla cellula di entrare nella fase replicativa S.

Infine l'HT induce l'apoptosi, aumentando l'attività della Caspasi (C-ASP-ASI deriva da Cisteina ASpartato proteASI in quanto si riferisce a due proprietà di questi enzimi proteolitici: la prima tagliano le proteine dove è presente la cisteina e la seconda tagliano vicino agli amminoacidi di aspartato). Quindi non tagliano in modo casuale, ma solo i tagli necessari per smontare le proteine in modo ordinato.

L'HT attiva la scissione enzimatica di PARP1 (Poli ADP-ribosio polimerasi), proteina deputata alla segnalazione delle rotture del DNA al fine della riparazione, il DNA non riparato sarà pertanto demolito con l'apoptosi.

L'HT agisce sul rapporto di regolatori pro- o - anti-apoptotici (rapporto BAX/Bcl-2).

L'HT diminuisce l'espressione di proteine anti-apoptotiche, ovvero pro-sopravvivenza, (Bcl-2) (B-cell lymphoma protein 2) e stimola la produzione della proteina pro-apoptotica BAX (Bcl 2-Associated X). La conseguenza è un aumento del rapporto BAX/Bcl-2 quindi la morte delle cellule tumorali.

HT inibisce l'attivazione, mediante fosforilazione, della proteinchinasi Akt ((Protein Kinase B) e del trasduttore di segnale/attivatore di trascrizione STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3); infine induce la riduzione e il ritegno del fattore di trascrizione NF-kB (Nuclear Factor

kappa of Activated B Cells) nel citoplasma impedendogli di portarsi nello spazio nucleare e sviluppare la sua azione sul DNA.

L'NF- κ B, quando attivato, trasloca dal citoplasma al nucleo dove si lega a specifiche sequenze del DNA denominate "elementi responsivi" determinando la trascrizione di geni pro-sopravvivenza e oncogenici.

Infine, l'HT inibisce l'espressione del "Recettore degli Androgeni" (AR) e la secrezione del PSA AR-reattivo, ciò dovuto all'inattivazione di NF-KB che si ripercuote sia sulla diminuzione di RNAm, della proteina AR che sulla secrezione di PSA.

I tumori della prostata resistenti alla terapia con inibitori-ormonali, mantengono la segnalazione AR e sono spesso contrassegnati da Akt, NF- κ B e STAT3 attivati. Le vie di segnalazione Akt e STAT3 mediano la proliferazione, l'invasione e la metastatizzazione.

In conclusione, questa ricerca è importante perché dimostra che l'HT non agisce sulle cellule tumorali con attività citotossica dovuta all'azione pro-ossidante da ROS (Reactive Oxygen Species), ma agendo con meccanismi epigenetici sul delicato equilibrio tra oncogeni ed oncosoppressori.

I risultati di questa ricerca, inoltre, dimostrano un'attività pleiotropica dell'HT contro queste vie di segnalazione oncogeniche, agendo anche su più vie di segnalazione intracellulare, influenzando la proliferazione, il ciclo cellulare e l'apoptosi, in combinazione con i suoi effetti, non tossici, sulle cellule normali.

La ricerca farmacologica sta sperimentando, nei tumori, molecole derivate dall'HT dell'olio di oliva come l'estere-alfa-lipoico (colon-retto), il derivato dodecil-etero (polmone e seno) e il tio-derivato (leucemia).

Bibliografia

Haseeb Zubair et Coll. 2017, Nutrition and Cancer. Volume 69 (6); Pages 932-42
Hydroxytyrosol Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest and Suppresses Multiple Oncogenic Signaling Pathways in Prostate Cancer Cells.
Doi.org/10.1080/01635581.2017.1339818

di Alessandro Vujovic

pubblicato il **16 novembre 2018** in **Strettamente Tecnico > L'arca olearia**