



**ORDINE DEI FARMACISTI
DELLA PROVINCIA DI PESARO E URBINO**

CONVEGNO

**"LA TUTELA DELLA SALUTE
NELL'APPROPRIATEZZA DELLA CURA.
Le risorse storiche ed attuali della Fitoterapia
nella prevenzione primaria"**




**Fitoterapia:
prospettive
in ambito oncologico.**



Dr. Imperatori Luca Oncologo Medico
 U.O.C. Oncologia Medica - Ospedale S. Croce Fano (PU)
 Azienda Ospedali Riuniti Marche Nord
 Responsabile U.O.S. Gestione Integrata dei Tumori
 della Testa e del Collo

Esperto in Fitoterapia, Omeopatia,
Omotossicologia e Medicina Integrata

¹
Pesaro 6 giugno 2015

FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

Agenda:

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
 - Induzione di immunocompetenza
 - Azione sinergica ai trattamenti specifici
 - Azione antitumorale diretta.
 - Peculiarità metodologiche e cliniche



²

FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

Agenda:

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
 - Induzione di immunocompetenza
- Azione sinergica ai trattamenti specifici
 - Azione antitumorale diretta.
- Peculiarità metodologiche e cliniche



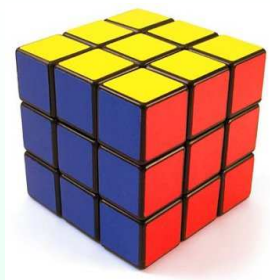
3

Medicina alternativa ??? ... Meglio Medicina Integrata

MEDICINA CONVENZIONALE ?

MEDICINA ALTERNATIVA ?

MEDICINA NON CONVENZIONALE ?



???

4

Medicina alternativa ??? ... Meglio Medicina Integrata

GIALLO !!!

BLEU !!!

ROSSO !!!

???



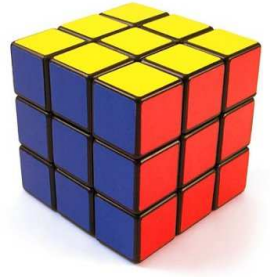
5

Medicina alternativa ??? ... Meglio Medicina Integrata

Vi è UNA SOLA scienza
 vi è UNA SOLA verità
 Vi è un SOLO paziente

vi è UNA SOLA MEDICINA

... Ma TANTE sono le conoscenze




3

FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

LA FITOTERAPIA E' VECCHIA COME L'UOMO

**La FITOTERAPIA ...
Una Medicina a tutti gli effetti ...
... ne siamo consapevoli?**

7

Derivati sintetici di principi attivi

<i>Principio attivo</i>	<i>Derivato</i>	<i>Azione farmacologica</i>
Camptotecina	Irinotecano	Antitumorale
Crisarobina	Antralina	Antipsoriasico
Digossina	Metildigossina	Cardiotonico
Diosgenina	Ormoni steroidei	Diverse azioni
Ergotamina	Diidroergotamina	Vasocostrittore
Ergotossina	Diidroergotossina	Vasodilatatore
Ergonovina	Metilergonovina	Emostatico uterino
Ecogenina	Ormoni steroidei	Diverse azioni
Kellina	Cromoglicato	Antiasmatico
Limonene	Prostanoidi	Diverse azioni
Psoralene	8-metossipsoralene	Antipsoriasico
Δ^9 -Tetraidrocannabinolo	Nabilone	Antiemetico

8

A tutt'oggi, circa il 40% dei farmaci monomolecolari moderni deriva direttamente o indirettamente ancora dalle piante

Classi importanti di farmaci di origine vegetale:

- ✓ antiinfiammatori non steroidei derivati dall'acido salicilico
- ✓ antitumorali (vincristina, vinblastina, irinotecan e topotecan, etoposide e teniposide, taxani)
- ✓ stimolanti del sistema nervoso centrale (caffeina, cocaina),
- ✓ dei cardiostimolanti (digitale),
- ✓ anestetici locali (procainamide),
- ✓ antiaritmici (chinidina),
- ✓ narcotici analgesici (morfina, codeina),
- ✓ miotici e antiglaucoma (atropina, pilocarpina),
- ✓ bloccanti neuromuscolari (tubocurarina, vecuronio),
- ✓ antimalarici (chinina, cloroquina, derivati dell'artemisinina)
- ✓ anticoagulanti orali (warfarin, acenocumarolo).

9

FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

BASE FARMACOLOGICA
di principi chimici antitumorali

10

Antitumorali di origine vegetale

Vincristina
Vinblastina



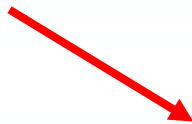
Pervinca del Madagascar



11

Antitumorali di origine vegetale

Irinotecan
Topotecan



Camptotheca acuminata



Antitumorali di origine vegetale

Etoposide
Teniposide
(podofilotossina)



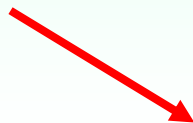
Podophyllum peltatum



13

Antitumorali di origine vegetale

Taxani



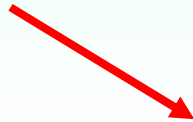
Taxus baccata



14

Antitumorali di origine vegetale

Eribulina



Halichondria okadai



FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

Agenda:

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
 - Induzione di immunocompetenza
 - Azione sinergica ai trattamenti specifici
 - Azione antitumorale diretta.
 - Peculiarità metodologiche e cliniche

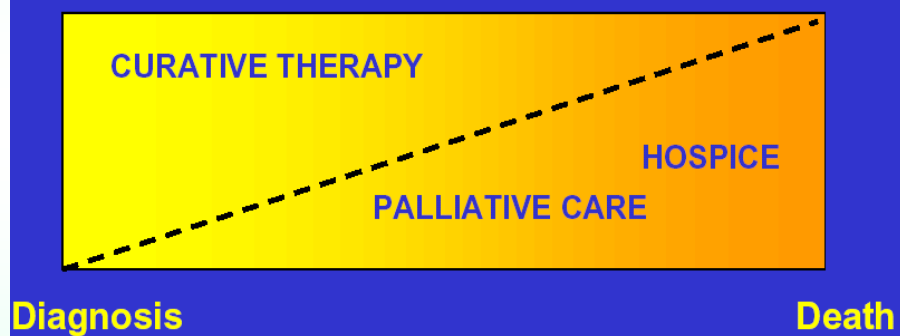


16

Terapia di sostegno al trattamento specifico

17

SIMULTANEOUS CARE MODEL



18

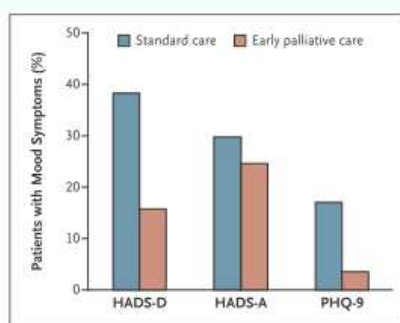
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

Jennifer S. Temel, M.D., Joseph A. Greer, Ph.D., Alona Muzikansky, M.A.,
Emily R. Gallagher, R.N., Sonal Admane, M.B., B.S., M.P.H.,
Vicki A. Jackson, M.D., M.P.H., Constance M. Dahlin, A.P.N.,
Craig D. Blinderman, M.D., Juliet Jacobsen, M.D., William F. Pirl, M.D., M.P.H.,
J. Andrew Billings, M.D., and Thomas J. Lynch, M.D.

19



MEDIAN SURVIVAL:

--- 11.6 m (95% CI 6.4-16.9)

--- 8.9 m (95% CI 6.3-11.4)

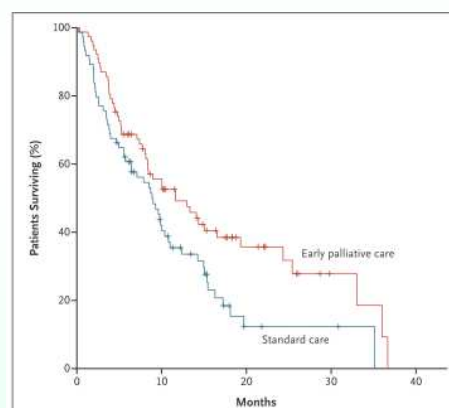
P=0.02(log-rank test)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

Jennifer S. Temel, M.D., Joseph A. Greer, Ph.D., Alona Muzikansky, M.A.,
Emily R. Gallagher, R.N., Sonal Admane, M.B., B.S., M.P.H.,
Vicki A. Jackson, M.D., M.P.H., Constance M. Dahlin, A.P.N.,
Craig D. Blinderman, M.D., Juliet Jacobsen, M.D., William F. Pirl, M.D., M.P.H.,
J. Andrew Billings, M.D., and Thomas J. Lynch, M.D.



20

EARLY PALLIATIVE CARE IN ADVANCED NSCLC

Patients assigned to early palliative care had:

- Better quality of life ($p=0.03$)
- Fewer depressive symptoms ($p=0.01$)
- Fewer aggressive end-of-life care ($p=0.05$)
- Longer median survival ($p=0.02$)

Temel et al N Engl J Med 2010;363:733-42

21

SIMULTANEOUS CARE MODEL



22

Terapia di SOSTEGNO **al trattamento specifico**

23

FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

Terapia di SOSTEGNO **al trattamento specifico**

TOSSICITA:

epatica
gastro-enterica
cutanea
neurologica
hot flushes syndrome
stravaso da chemioterapici
fatigue
midollare

24

**- Una terapia di supporto
è ...**

**- Una chance di ottimizzazione
della cura**

25

Dott. Imperatori Luca - Oncologo Medico

Supporto:

**- Minore intensità effetti coll.
- Miglior QUALITA' DELLA
VITA**

26

Dott. Imperatori Luca - Oncologo Medico

Ottimizzazione della cura:

- non ritardo dei cicli !
- non riduzione delle dosi !
- **RISPETTO DOSE
INTENSITY !**

27

Dott. Imperatori Luca - Oncologo Medico

Terapia di sostegno al trattamento specifico

Tossicità EPATICA

28

Tossicità EPATICA**Desmodium adscendens**

Il Desmodium adscendens è' una pianta medicinale di origine africana.

Come evidenziato da numerosi studi scientifici e clinici l'impiego tradizionale del Desmodium permette di **ripristinare la funzionalità epatica** quando compromessa da uso di sostanze tossiche o da aggressioni virali.

Antihepatotoxic activity of a quantified Desmodium adscendens decoction and D-pinitol against chemically-induced liver damage in rats. Magielse J, et al. J Ethnopharmacol. 2013 Mar 7;146(1):250-6. doi: 10.1016/j.jep.2012.12.039. Epub 2013 Jan 3

Studio preliminare sull'attività epatoprotettrice di Desmodium. M. GRANDI et al. Farmacia Naturale, giugno - luglio 1997.

29

Tossicità EPATICA**Desmodium adscendens**

Un buon funzionamento epatico permette di migliorare la digestione e di evitare quei sintomi legati a problemi metabolici, la nausea, lo stato proinfiammatorio e lo stress ossidativo.

La sua assunzione permette di normalizzare le transaminasi e le gamma-GT.

Chemical Composition and, Cellular Evaluation of the Antioxidant Activity of Desmodium adscendens Leaves. Muanda FN, Evid Based Complement Alternat Med. 2011; Epub 2010 Oct 13

30

Tossicità EPATICA**DESMOVIT**

Studio di fase II:

valutazione di efficacia di un preparato erbale a base di Desmodium adscendens e Lithotamnium calcareum, quale terapia di supporto in pazienti con **neoplasia della testa e collo metastatico o localmente recidivato, in trattamento chemioterapico antitumorale di II° o III° linea.**



UOC Oncologia Medica
Ospedale Santa Croce Fano (PU)
Az. Ospedaliera Ospedali Riuniti
MARCHE NORD

Tossicità EPATICA**Caso clinico:****Silimarina**

210 mg Silimarina da Silybum marianum L. frutti



Dopo tre giorni di terapia, **riduzione di 100 punti della tossicità epatica.**

Valori mediamente stabili per 30 giorni in cui si è proseguito terapia.

Normalizzazione della tossicità epatica in 40° giornata dall'inizio del trattamento fitoterapico.

32

Terapia di sostegno al trattamento specifico

Tossicità GASTRO-ENTERICA - NAUSEA & EMESI

33



34

Zingiber officinalis L.

Famiglia: Zingiberaceae

Botanica: Pianta erbacea perenne, con fiori profumati gialli o marrone chiaro. È un tubero dalla forma decisamente irregolare, più o meno allungato e bitorzolato.

Ha la buccia biancastra, chiazzata di nodi leggermente scuri e con la polpa bianca e soda.

Originario delle regioni tropicali dell'Asia

Parti usate: rizoma



Queste radici danno sempre un tono piccante e aromatico alle pietanze.

Iommelli O, Di Stanislao C, Lauro G, Giannelli L: Fitoterapia Comparata. Ed. Massa Napoli 2000

35

Zingiber officinalis L.

I principi attivi del rizoma sono:

olio essenziale
(zingiberene, alfa-farnesene,
curcumene, beta-bisabolone etc.)
gingeroli (principi amari)
cera, grasso, amido, zuccheri,
resina, acidi organici, sali minerali



Bone, K. Ginger. Brit J Phytother 1997; 4: 110-120.

36

Zingiber officinalis L.

Il Zingiber officinale ha un particolare organotropismo per l'apparato gastroenterico e le vie biliari nella moderna fitoterapia è usato per il trattamento dei disturbi dispeptici comprendenti, eruttazione, pirosi gastrica, flatulenza e nausea e come antiemetico nel periodo post-operatorio dei piccoli interventi chirurgici.

Stipsi: cuticola di zenzero

37

Tra le attività farmacologiche che sono state dimostrate:

antiossidante, ipocolesterolemizzante, antitumorale, antinfiammatoria e antivirale (composti fenolici)

Uno dei principi contenuti nel Ginger, l'acido 6-gingesulfonico, sembra avere attività antiulcera

Sul SNC ha azione analgesica e anticonvulsivante, inoltre è inotropo positivo con azione bradicardizzante (gingerolo e shogaolo)



Surh Y: Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances.
Laboratory of Biochemistry and Molecular Toxicology, College of Pharmacy, Seoul National University.

38

Zingiber officinalis L.

Uno studio pubblicato nel New England Journal of Medicine riferisce di buoni risultati nel ridurre i livelli di colesterolo nel sangue ottenuti con la somministrazione di zenzero.

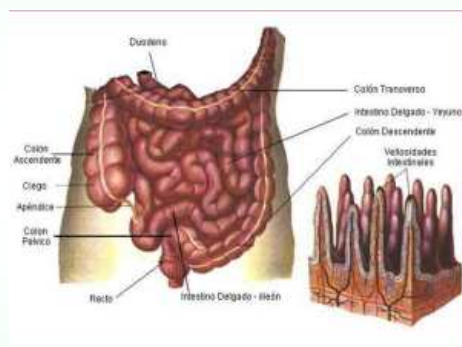


La segnalazione di attività ipocolesterolemizzante è probabilmente imputabile all'azione colagoga della pianta

Bhandari U, Sharma JN, Zafar R: The protective action of ethanolic ginger (Zingiber officinale) extract in cholesterol fed rabbits, Division of Pharmacology, Hamdard University, New Delhi, India. ³⁹

Zingiber officinalis L.

Lo Zenzero stimola inoltre la secrezione salivare aumenta il tono della muscolatura intestinale, attivando e regolando la peristalsi



Micklefield GH, Redeker Y, Meister V, Jung O, Greving I, May B. Effects of ginger on gastroduodenal motility. Int J Clin Pharmacol Ther 1999; 37: 341-346.

Zingiber officinalis L.

Contiene molecole ad azione antistaminica antistaminica; l'istamina è stata presa in considerazione come una delle molecole coinvolte nella fisiopatologia delle crisi emicraniche in quanto presenta azione di tipo vasodilatatoria con conseguente aumento della permeabilità dei capillari.



Srivastava KC. Effects of aqueous extracts of onion, garlic and ginger on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system: in vitro study. Prostaglandins Leukotrienes and Medicine 1984a;13:417

Zingiber officinalis L.

Presenta una spiccata attività anti-ossidante; poiché è stato dimostrato che i radicali liberi possiedono la caratteristica di indurre il rilascio di istamina, contrastare l'azione negativa dei radicali liberi significa evitare il rilascio di istamina da essi indotto



Srivastava KC. Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibit platelet aggregation and alter arachidonic acid metabolism. Biochimica et Biomedica Acta 1984b;43:S335-46.

42

Zingiber officinalis L.

Inibisce la produzione di prostaglandine (molecole con azione prevalente sulla permeabilità vascolare) a partire dall'acido arachidonico ed inibisce inoltre l'attivazione del trombocita;



Srivastava KC. Isolation and effects of some ginger components on platelet aggregation and eicosanoid biosynthesis. Prostaglandins Leukotrienes and Medicine 1986;25:187-98.

43

Zingiber officinalis L.

Tuttavia è l'effetto antiemetico e antinausea antiemetico e antinausea da più tempo conosciuto e sfruttato.



Kawai T e Coll: Anti-emetic principles of Zingiber officinale rhizome. Department of Pharmacognosy and Phytochemistry, Meiji College of Pharmacy, Tokyo, Japan.

44

Zingiber officinalis L.



Studi Clinici:

l'ingestione di 1 grammo di polvere di radice di zenzero risultava **molto piu' efficace nel ridurre il vomito in 40 cadetti della marina** rispetto a 39 trattati con placebo.

Altri studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con zenzero nel prevenire il vomito migliore della metoclopramide

Sharma SS e Coll: Antiemetic efficacy of ginger (Zingiber officinale) against cisplatin-induced emesis in dogs. Department of Pharmacology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi.

45

Zingiber officinalis L.

Sudio australiano: a **confronto la spezia con la piridossina o vitamina B6.**

291 **donne in attesa** sono state avviate a ricevere o 75 mg di vitamina B6 al giorno oppure 1 grammo di zenzero.

La terapia è durata tre settimane, con controlli ogni 7 giorni per valutare sintomi e condizioni generali, sono state seguite fino al parto evento per valutare la salute del neonato.

Spezia e vitamina si sono rivelate ugualmente efficaci.



Smith Cet al. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. Obstet Gynecol. 2004 Apr;103(4):639-45.

46

Tossicità GASTRO-ENTERICA - NAUSEA & EMESI

Zenzero (Zingiber off.)

ASCO 2009: Ginger Helps Relieve Chemotherapy-Associated Nausea

Results:

A total of 644 patients were accrued (90% female, mean age = 53). Breast (66%), alimentary (6.5%), and lung (6.1%) cancers were the most common cancer types. Analysis of covariance (ANCOVA) examined change in nausea in the four study arms on Day 1 of cycles 2 and 3. **All doses of ginger significantly reduced nausea (p=0.003).** The largest reduction in nausea occurred with 0.5g and 1.0g of ginger. Also, time of day had a significant effect on nausea ($p<0.001$) with a linear decrease over 24 hours for patients using ginger.

Conclusions:

Ginger supplementation at daily dose of 0.5g-1.0g significantly aids in reduction of nausea during the first day of chemotherapy.



Ryan et al., 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncologists (ASCO)

Mucosite

è il risultato dell'effetto sistemico degli agenti chemioterapici, si sviluppa nel 15-20% delle pazienti e può manifestarsi con un semplice rossore sino ad arrivare a severe ulcerazioni.



48

Tossicità acuta: MUCOSITE

si manifesta sui tessuti ad alto indice proliferativo e sono strettamente correlati alla dose nell'unità di tempo.

La dose RT irradiata induce la risposta infiammatoria e sopprime la risposta di reintegro tissutale.

L'effetto sulle mucose è legato all'apoptosi, alla necrosi, ad un arresto della crescita, al tempo di ripopolamento, elemento importante per la valutazione dello split in radioterapia, che avviene tra sette e venti giorni dall'inizio della radioterapia.

49

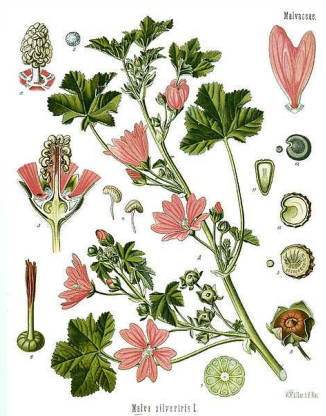
Dott. Imperatori Luca - Oncologo Medico - lucaimpe@libero.it

MUCOSITE

Calendula officinalis

Malva silvestris

Sisymbrium officinalis



Sisymbrium officinalis

Le sommità fiorite di *Sisymbrium officinale* contengono oli essenziali, steroli, glicosidi, glicosinolati (sinigrina, glucococlearina, glucobrassicina), cumarine (umbelliferone, erniaria), flavonoidi (campferolo, quercitina, isoramnetina). Questi principi attivi conferiscono alla pianta attività antinfiammatoria, espettoranti e antisettica sulle vie respiratorie.

La soluzione idroalcolica della pianta può essere impiegata per gargarismi per lenire la secchezza o le infiammazioni alle corde vocali di fumatori, attori, di coloro che lavorano con la voce, e contro il mal di gola.

Uso Interno: 30 – 40 gocce, 2 – 3 volte al giorno. La posologia max giornaliera consigliata è di 120 gocce.

Uso esterno: la soluzione idroalcolica diluita 1:10 con acqua o l'infuso per fare gargarismi.

51



TOSSICITA' CUTANEA



Caso clinico - Tumore orofaringeo

Paziente : F. M. n. 25-04-1946



- Tossicità cutanea G4 – Calo ponderale⁵³

Dott. Imperatori Luca

Clinical evaluation of safety and efficacy of *Boswellia*-based cream for prevention of adjuvant radiotherapy skin damage in mammary carcinoma: a randomized placebo controlled trial

S. TOGNI¹, G. MARAMALDI¹, A. BONETTA², L. GIACOMELLI³, F. DI PIERRO⁴

European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2015

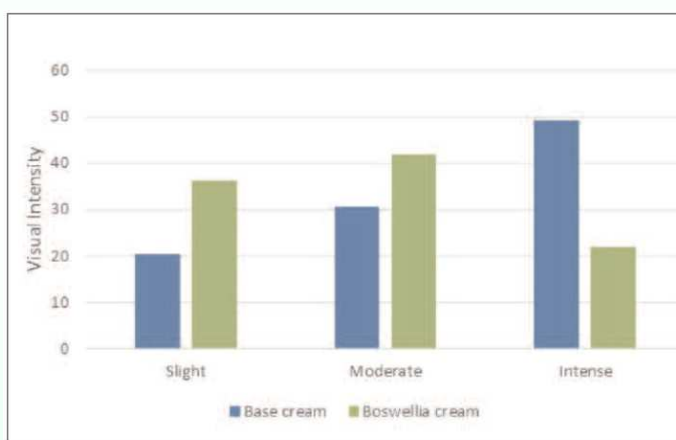


Figure 1. Visual intensity of erythema at 50 Gy.

54

OLIO ESSENZIALE DI MELALEUCA: tea tree oil.



Stravaso in corso di chemioterapia:

7 giorni dalla somministrazione di vinorelbina



56

Stravaso in corso di chemioterapia:

12 giorni dalla somministrazione di vinorelbina,
toilette chirurgica (!!!)



57

Dott. Imperatori Luca - Oncologo Medico – lucaimpe@libero.it

Stravaso in corso di chemioterapia:

13 giorni dalla somministrazione di vinorelbina, toilette chirurgica.
Inizio trattamento ALOE gel + Te tree oil + tocoferolo.



58

Dott. Imperatori Luca - Oncologo Medico – lucaimpe@libero.it

Stravaso in corso di chemioterapia:

15 giorni di trattamento ALOE gel + Te tree oil + tocoferolo.



59

Dott. Imperatori Luca - Oncologo Medico – lucaimpe@libero.it

FATIGUE

60

FATIGUE

Quel senso di stanchezza e spossatezza che i pazienti avvertono a prescindere dalle attività svolte.

La fatigue può un sintomo della malattia oncologica, ma anche un effetto collaterale del trattamento o, ancora, come sintomo di una malattia, solitamente di origine psichiatrica, correlata alla patologia primaria.

Sintomi tipici della fatigue: stanchezza, spossatezza, dolori alle gambe, difficoltà a salire le scale o a camminare, difficoltà di respirazione anche nello svolgere una leggera attività, insonnia, ipersonnia, difficoltà a compiere normali attività (cucinare, rifare il letto, guardare la televisione, leggere, ecc.), difficoltà nel concentrarsi, frustrazione, ansia, depressione.

61

FATIGUE

Paulina cupana (guaranà)

THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE
Volume 17, Number 6, 2011, pp. 505–512
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/acm.2010.0571

Original Articles



Guarana (*Paullinia cupana*) Improves Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Systemic Chemotherapy

Maira Paschoin de Oliveira Campos, MD,¹ Rachel Riechelmann, MD, PhD,²
Lourdes Conceição Martins,¹ Benjamin J. Hassan, MD,³
Fernanda Branco Assunção Casa,⁴ and Auro Del Giglio, MD, PhD^{2,5}

Patients with progressive fatigue after their first cycle of chemotherapy were randomized to receive either guarana 50 mg by mouth twice daily (32 patients) or placebo (43 patients) for 21 days. After a 7-day washout period, patients were crossed over to the opposite experimental arm.

Guarana is an effective, inexpensive, and nontoxic alternative for the short-term treatment of fatigue in BC patients receiving systemic chemotherapy.

Further studies are needed to confirm these results and to evaluate their generalizability to chronic CRF and to other types of cancer.

62

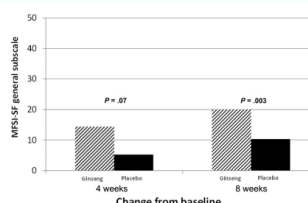
FATIGUE***Panax quinquefolius (Wisconsin Ginseng)*****Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to Improve Cancer-Related Fatigue: A Randomized, Double-Blind Trial, N07C2**

Debra L. Barton, Heshan Liu, Shaker R. Dakhil, Breanna Linquist, Jeff A. Sloan, Craig R. Nichols, Travis W. McGinn, Philip J. Stella, Grant R. Seeger, Amit Sood, Charles L. Loprinzi

Manuscript received December 21, 2012; revised March 18, 2013; accepted June 13, 2013.

A statistically significant difference was seen at 8 weeks with a change score of 20 (SD = 27) for the ginseng group and 10.3 (SD = 26.1) for the placebo group ($P = .003$). Greater benefit was reported in patients receiving active cancer treatment vs those who had completed treatment.

Data support the benefit of American ginseng, 2000 mg daily, on CRF over an 8-week period. There were no discernible toxicities associated with the treatment. Studies to increase knowledge to guide the role of ginseng to improve CRF are needed.



63

FATIGUE***Polygonum cuspidatum***

Le condizioni generali dei pazienti, sottoposti alle consuete terapie oncologiche e/o radiologiche, sono migliorate nella maggioranza dei casi, mostrandosi particolarmente

buone nei pazienti in cui vi è stata scomparsa e regressione delle lesioni e discretamente migliorate nei casi con stabilità delle lesioni; anche nei casi che hanno presentato un peggioramento delle lesioni, lo stato generale si è mantenuto soddisfacente.

Il beneficio osservato si è evidenziato direttamente sulla qualità della vita del paziente, generalmente in modo immediato con riduzione della nausea o vomito o della "fatigue" post-chemioterapia.

Bonucci, Pastore et al. A.R.T.O.I. 2014



Schisandra chinensis

Costituenti principali:

lignani (schisandrina, !! -schisandrina,), oli volatili, fitosteroli (|-sitosteroli, stigmasteroli), acido citrico e malico, vitamina C e vitamina E, monosaccaridi, pectine, tannini

Attività principali:

adattogeno, energizzante, tonico maschile e femminile, anabolico, epatoprotettore, neuroprotettore, stimolante l'acuità mentale e la concentrazione

Impiego terapeutico:

Sindromi asteniche, supporto delle performance fisiche e sessuali, disturbi del metabolismo epatico, affaticamento fisico, metabolico e mentale, stress, inappetenza, neurastenia

65

Schisandra chinensis

La Schisandra è anche una delle più efficaci erbe per combattere **lo stress, soprattutto se legato al sistema corticosurrenale.**



In particolare, la Schisandra esplica **un'azione tonica sui processi mentali,** aumentando la facoltà di concentrazione e la memoria, senza gli effetti collaterali di nervosismo di altri rimedi stimolanti e tonico-nervini.

66

Tossicità MIDOLLARE

67

Tossicità MIDOLLARE

Research Article

***Uncaria tomentosa*—Adjuvant Treatment for Breast Cancer: Clinical Trial**

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine

2012

Maria do Carmo Santos Araújo,^{1,2} Iria Luiza Farias,^{1,2} Jessie Gutierrez,¹
Sergio L. Dalmora,^{3,4} Nélia Flores,² Julia Farias,¹ Ivana de Cruz,⁵
Juarez Chiesa,² Vera Maria Morsch,¹ and Maria Rosa Chitolina Schetinger¹

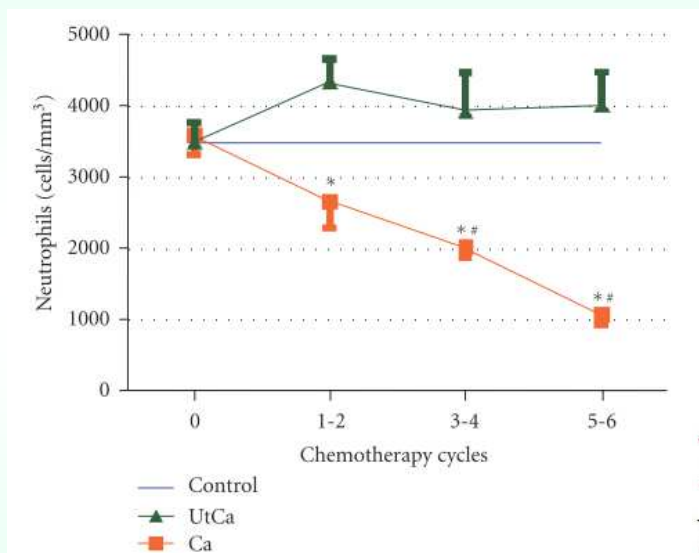
This study [assessed the effectiveness](#) of *Uncaria tomentosa* (Ut) in reducing the adverse effects of chemotherapy through a randomized clinical trial. Patients with Invasive Ductal Carcinoma—Stage II, who underwent a treatment regimen known as FAC (Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamide), were [divided into two groups](#): the UtCa received chemotherapy plus 300 mg dry Ut extract per day and the Ca group that only received chemotherapy and served as the control experiment.

[Uncaria tomentosa reduced the neutropenia caused by chemotherapy](#) and was also able to restore cellular DNA damage. We concluded that Ut is an effective adjuvant treatment for breast cancer.



68

Tossicità MIDOLLARE



Treatment of [chemotherapy-induced leukopenia](#) in a [rat model](#) with aqueous extract from [uncaria tomentosa](#). Sheng Y. et al., Phytomedicine 2000; 7 (2) : 137-43

C-Med-100
giornalmente x 16 giorni

A

1.

Gruppi A e B recuperano più presto del gruppo C

Neupogen
Stimolatore della produzione di granulociti
(CONTROLLO POSITIVO)

B

2.

Gruppi A mostra un ricupero più naturale, tutte le frazioni cellulari aumentano in proporzione mentre in B aumentano solo i neutrofili

Doxirubicina (DXR)
da solo
(CONTROLLO NEGATIVO)

C



Viscum album

Influence of Viscum album L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies

Review published: 2010.

Bibliographic details: Kienle GS, Kiene H. Influence of Viscum album L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. Integrative Cancer Therapies 2010; 9(2): 142-157. [\[PubMed\]](#)

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate controlled [clinical studies](#) on the efficacy and effectiveness of Viscum album for quality of life (QoL) in cancer.

MATERIALS AND METHODS: The authors conducted a search of 7 electronic databases and reference lists and had extensive consultations with experts. They carried out a criteria-based assessment of methodological study quality.

RESULTS: The authors identified 26 randomized controlled trials (RCTs) and 10 non-RCTs that investigated the influence of V album extracts (VAEs) on QoL in malignant diseases; 26 studies assessed patient-reported QoL. Questionnaires were mostly well established and validated. Half of the studies investigated VAEs concomitant with chemotherapy, radiotherapy, or surgery. Some studies were well designed, whereas others had minor or major methodological weaknesses. Among the 26 RCTs, 22 reported a QoL benefit, 3 indicated no difference, and 1 did not report any result. All the non-RCTs reported a QoL benefit. Of the studies with higher methodological quality, most reported a benefit, whereas 1 found no difference. Improvements were mainly in regard to coping, fatigue, [sleep](#), exhaustion, energy, nausea, vomiting, appetite, depression, anxiety, ability to work, and emotional and functional well-being in general and, less consistently, in regard to pain, diarrhea, general performance, and side effects of conventional treatments. VAEs were well tolerated.

CONCLUSIONS: VAEs seem to have an impact on QoL and reduction of side effects of conventional therapies (chemotherapy, radiation) in experimental trials as well as in routine daily application. The influence on fatigue especially should be investigated further.



Mistletoe therapy in oncology (Review)

Horneber M, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M

The Cochrane Library, 2008, Issue 2



Preparations from the European mistletoe (*Viscum album* L.) are among the most prescribed drugs in cancer patients in several European countries. Proponents claim that mistletoe extracts stimulate the immune system, improve survival, enhance quality of life and reduce adverse effects of chemo- and radiotherapy in cancer patients.

The review found that there was not enough evidence to reach clear conclusions

about the effects on any of these outcomes and it is therefore not clear to what extent the application of mistletoe extracts translates into improved symptom control, enhanced tumour response or prolonged survival. Adverse effects of mistletoe extracts were reported, but appeared to be dose-dependent and primarily confined to reactions at injection site and mild, transient flu-like symptoms.

In the absence of good quality, independent trials, decisions about whether mistletoe extracts are likely to be beneficial for a particular problem should rely on expert judgement and practical considerations.

FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

Agenda:

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
 - Induzione di immunocompetenza
- Azione sinergica ai trattamenti specifici
 - Azione antitumorale diretta.
- Peculiarità metodologiche e cliniche



73

Induzione di immunocompetenza

74

LE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

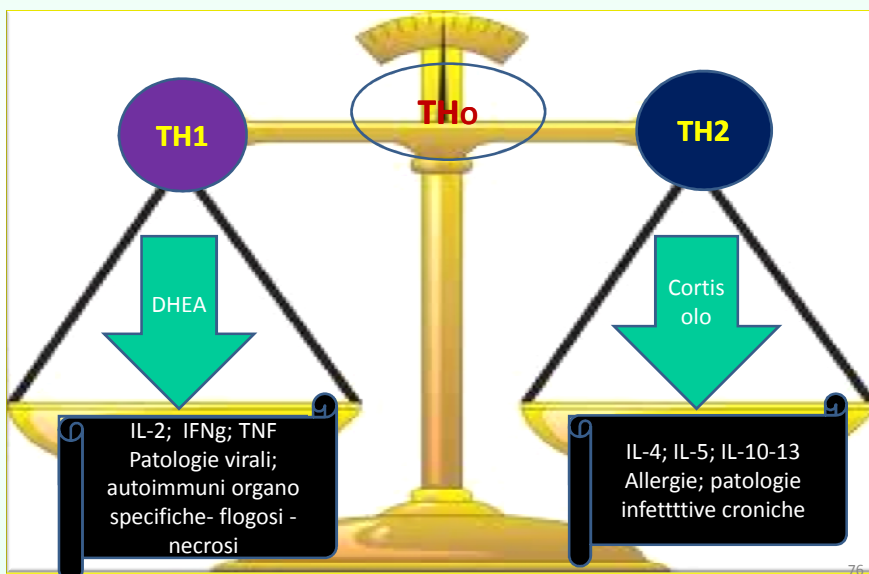
Table 2-1. Normal Blood Cell Counts

	Mean number per microliter	Normal range
White blood cells (leukocytes)	7,400	4,500–11,000
Neutrophils	4,400	1,800–7,700
Eosinophils	200	0–450
Basophils	40	0–200
Lymphocytes	2,500	1,000–4,800
Monocytes	300	200–800

Copyright © 2003, Elsevier Science (USA). All Rights Reserved.

75

Bilancia Immunitaria



Sistema Immunitario

⇒ Pazienti con malattie autoimmuni quali l'artrite reumatoide, sclerosi multipla ecc. hanno uno squilibrio in favore delle cellule Th1.

L'aumento delle cellule Th1 determina una condizione infiammatoria cronica che distrugge i tessuti del corpo. (tiroidite linfocitaria di Hashimoto).

⇒ Pazienti con cancro avanzato o con malattie infettive come AIDS, epatite B o C e malattie allergiche, come asma e in ad esempio, hanno uno squilibrio immune in favore delle cellule Th2.

L'aumento delle cellule Th2 sopprime cronicamente la possibilità di montare una risposta immune efficace contro il tumore o virus.

77

Sistema Immunitario e FITOTERAPIA

⇔ Terapie che mirano a ripristinare questo importante equilibrio immunologico (immunomodulatori) rappresentano una frontiera della ricerca.

⇒ Diverse piante hanno proprietà immunostimolanti potenziando i Th1.

78

Resveratrolo

Potente antiossidante

Particolarmente abbondante in *Vitis vinifera* ed in altri tipi di uve utilizzate per la produzione di vino

Si trova nella buccia

E' una fitoalessina prodotta in risposta ad infezioni fungine

"Paradosso francese"



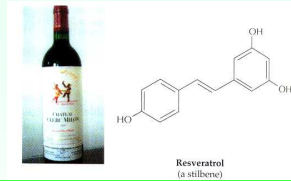
Nonostante una dieta ricca in grassi minor
incidenza di malattie cardiovascolari

Protezione contro le malattie vascolari

- Inibizione perossidazione LDL (placche aterosclerotiche)
- Inibizione perossidazione lipidi (integrità membrane cellulari)
- Inibizione sintesi trombositano B₂ (inibizione COX-1)



riduzione aggregazione piastrinica



Quasi esclusivamente nel vino rosso

Maggior tempo di mantenimento delle bucce dell'uva durante il processo di fermentazione

79

Health Benefits of Phytochemicals

- Antioxidant activity
- Cancer inhibition
- Cholesterol regulation
- Anti-inflammatory activity



80

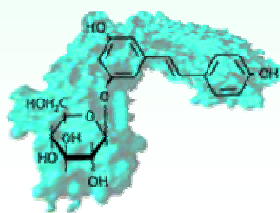
Research Studies Of Resveratrol

- Studies are still in initial stages.
- Anti-cancer, antiviral, neuroprotective, anti-aging and anti-inflammatory.
- Anti-cancer – Resveratrol interferes with all three stages; it has anti-angiogenic properties
- Anti-aging – enzyme SIR2 increases life span of yeast cell and Resveratrol increases its activity
- Drinking a glass of red wine a day may cut a man's risk of prostate cancer in half.

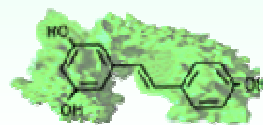
81

Induzione di immunocompetenza

polidatina



resveratrolo



La **polidatina** (3,5,4'-diidrossistilbene-3-O-β-D-glucopiranoside) è un glucoside del resveratrolo

La sostituzione del gruppo glicosidico porta a mutazioni conformazionali nella polidatina che si riflettono in cambiamenti della biodisponibilità.

82

Induzione di immunocompetenza

Polygonum cuspidatum

Polidatina, una sostanza naturale in grado di raggiungere tutte le cellule dell'organismo con potente attività antiossidante e antiradicali liberi. Questa sostanza è normalmente presente nei frutti rossi.

Molecola “spazzina”, in grado cioè di eliminare i radicali liberi che sono prodotti in corso di molte malattie croniche e che aumentando provocano danni al funzionamento normale dell'organismo, fino a determinarne l'invecchiamento e a promuovere l'origine dei tumori



83

Induzione di immunocompetenza

Polygonum cuspidatum

Dal maggio 2013 sono stati monitorati 102 pazienti, di cui 51 con metastasi (46 con tumore colon-retto, di cui 19 con metastasi, 34 con tumore alla mammella, di cui 19 con metastasi e 22 con tumore ai polmoni, di cui 13 con metastasi), in corso di trattamento con terapia oncologica tradizionale (chemioterapia e radioterapia) e sottoposti ai controlli clinico-laboratoristici standard.

L'interesse clinico ha riguardato l'utilizzo della polidatina come mitigatore degli effetti collaterali della chemio e radio-terapia.

Bonucci, Pastore et al. A.R.T.O.I. 2014



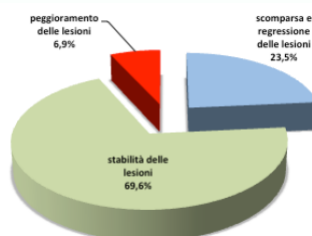
Induzione di immunocompetenza

Polygonum cuspidatum

Tutti i casi monitorati sono tuttora in vita, con scomparsa e regressione delle lesioni nel 23,5% dei casi, con stabilità delle lesioni nel 69,6% dei casi e con peggioramento delle lesioni nel 6,9% dei casi.

Gli esami di laboratorio dei pazienti migliorati o stazionari hanno mostrato un **rilevante incremento del valore medio percentuale dei linfociti T helper – CD4**, il cui scopo è di secernere citochine in seguito a stimolazione antigenica fungendo da "aiutanti" sia nella risposta immunitaria adattativa sia in quella innata, un lieve calo dei linfociti T suppressor – CD8 che svolgono un'azione diretta nell'uccisione delle cellule e un positivo aumento del rapporto CD4-CD8.

Bonucci, Pastore et al. A.R.T.O.I. 2014

**Viscum album, Mistletoe , Vischio****Caratteristiche generiche**

- Pianta utilizzata da numerosi anni in campo oncologico quale pianta in grado di realizzare degli stimoli non specifici del sistema immunitario.
- In generale vengono **utilizzati degli estratti acquosi**, lectine, che mostrano
- potenzialità **citotossica**
- potenzialità quale **immunomodulante**
- potenzialità antivirale, anti-AIDS, **antitumorale**
- potenzialità quale terapia **adiuvante in combinazione con la chemioterapia (ciclofosfamide) e la radioterapia**

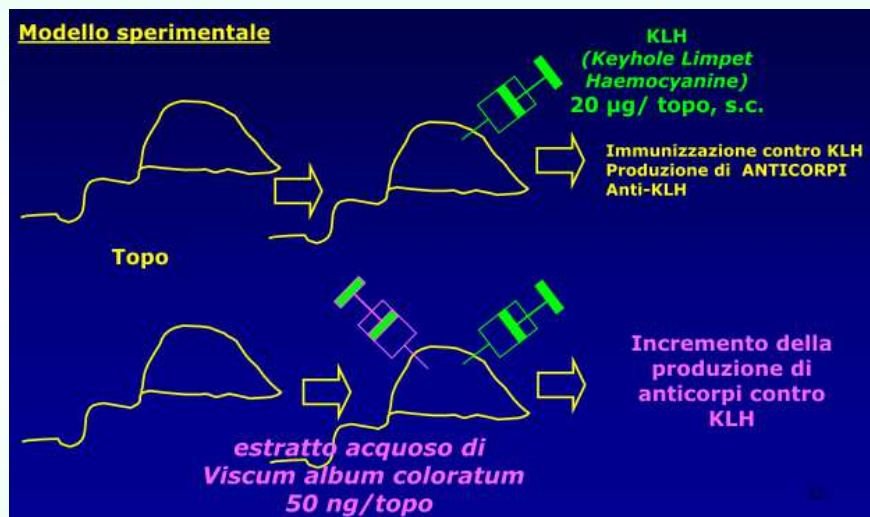
Viscum album, Mistletoe , Vischio

Meccanismi d' azione

- In generale si pensa ad un' azione combinata fra un' azione citotossica e una particolare attività di modificare la risposta biologica, per esempio aumentando la difesa dell' ospite contro l' aggressione della patologia cancerosa.
- Azione intracellulare sull' espressione di particolari citochine

87

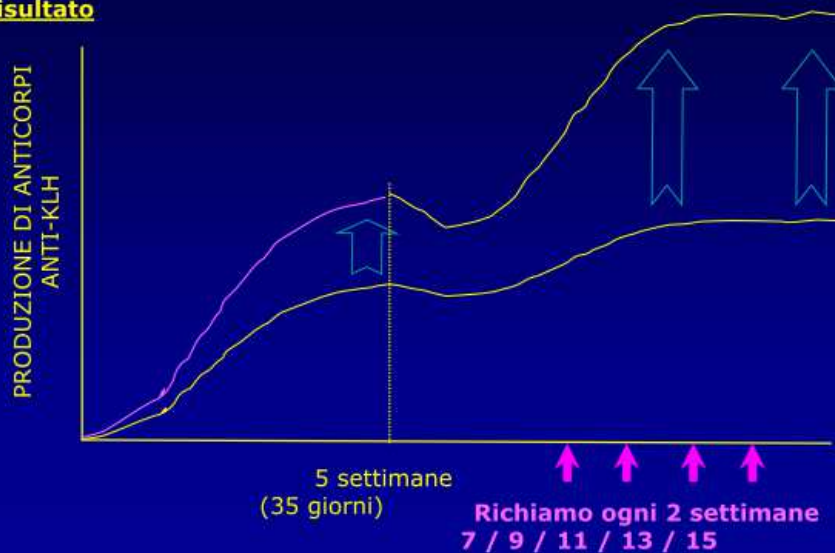
Cellular and humoral activity of lectins isolated from Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*). Yoon T.J. et al., Int.Immunopharmacol. 2001;1(5):881-9.



88

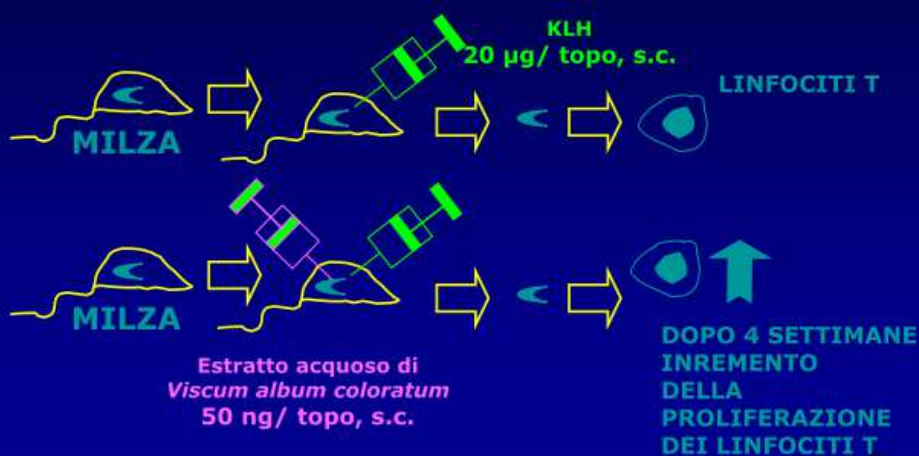
Cellular and humoral activity of lectins isolated from Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*). Yoon T.J. et al., Int.Immunopharmacol. 2001;1(5):881-9.

Risultato



89

Cellular and humoral activity of lectins isolated from Korean mistletoe (*Viscum album coloratum*). Yoon T.J. et al., Int.Immunopharmacol. 2001;1(5):881-9.

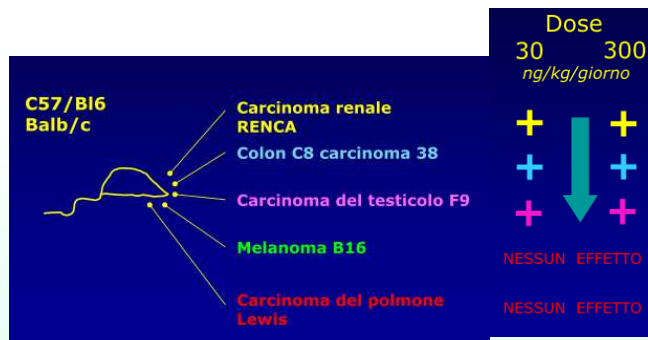


90

Anticancer activity of an aqueous mistletoe extract (AME) in syngeneic murine tumor models. Anticancer Res. 2001; 21 (3B) : 1965-8.

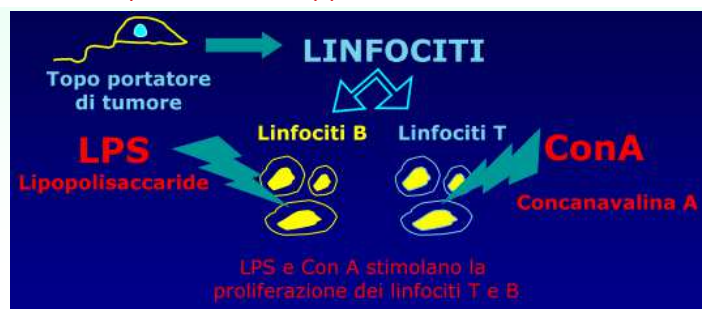
La somministrazione in vivo di un estratto acquoso di vischio nei modelli sperimentali mostra un'attività antitumorale alla dose di 30 e 300 ng/kg/giorno con un trattamento della durata di 4 settimane consecutive.

La bassa dose (ng/kg) parla piuttosto a favore di un effetto IMMUNOMODULANTE piuttosto che citotossico.



91

An overview on anticancer activities of the Viscum album extract Isorel. Zarkovic N. et al. Cancer Biother.Radiopharm. 2001; 16 (1) : 55-62.



+ ISOREL (Estratto di viscum album) :
un aumentato effetto stimolante di LPS e Con A
sulla proliferazione dei linfociti T e B

92

Biological effects of natural and recombinant mistletoe lectin and an aqueous mistletoe extract on human monocytes and lymphocytes in vitro. Elsasser-Beile U. et al. J. Clin. Lab. Anal. 2000; 14 (6) : 255-59.

Esiste un effetto degli estratti di viscum album sulle cellule periferiche umane, sui linfociti e sui monociti.

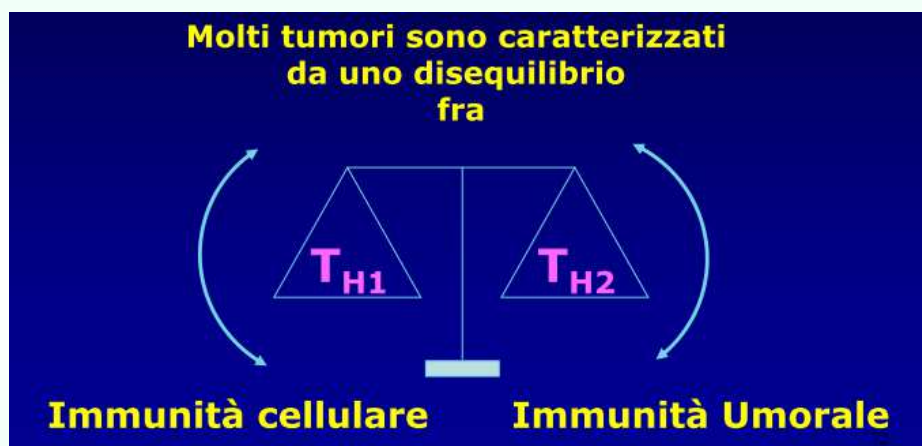
Si sono riscontrate differenze quantitative a livello di immunomodulazione.

Si sono riscontrate differenze fra diversi tipi di preparazione.

La misura dell' induzione di varie citochine potrebbe rappresentare un valido strumento per valutare la potenza terapeutica di estratti di Viscum album

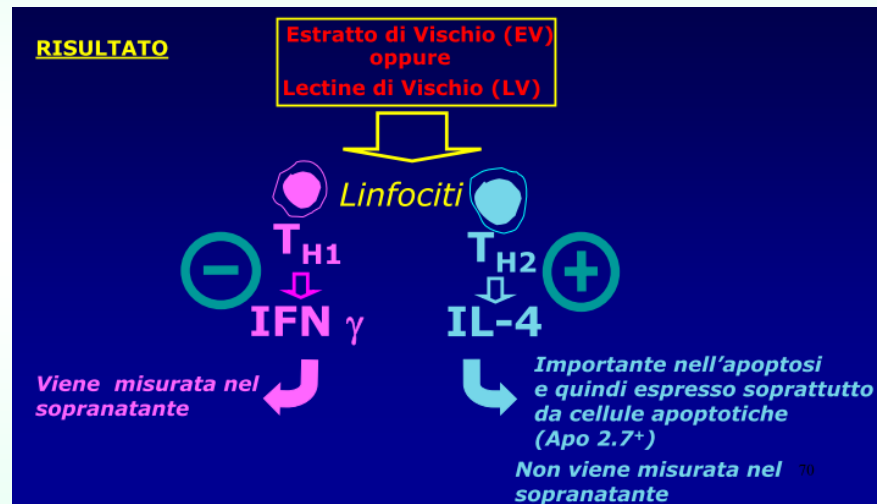
93

Serum level of IL-12 and the production of IFN-gamma, IL-2 and IL-4 by peripheral Blood monuclear cells (PBMC) in cancer patients treated with Viscum album extract. Kovacs E. Biomed Pharmacother., 2000; 54 (6) : 305-10



94

Intracellular [expression of IL-4 and inhibition of IFN-GAMMA](#) by extracts from European mistletoe
Is related to induction of apoptosis. Stein G.M. et al.
Anticancer Res., 2000; 20 (5a) : 2987-94.



95

Withania somnifera

Nome: *Withania somnifera* - ashwagandha

Famiglia: Solanaceae

Genere: *Withania*

Specie: *Whitania somnifera* (L.) Dunal

Sinonimi: ashwagandha, winter cherry, ginseng indiano

Provenienza: India, Sud Africa, Asia orientale, bacino del Mediterraneo

Principi attivi: la maggior parte dei costituenti sono witanolidi (lattoni steroidali con lo scheletro dell' ergostano) ed alcaloidi quali: witaferina A, witanolide I, II, III, A, D, E, F, G, H, I, J, K, L ed alcaloidi quali anaferina, isopelletierina



96

Immunomodulatory activity of **Withania somnifera**.
Davis L. et al., J. Ethnopharmacol. 2000; 71 (1-2) : 193-200

Withania somnifera, utilizzata quale pianta nella medicina indigena, conferma le sue **attività immunomodulanti** relativamente a parametri come:

- Globuli bianchi
- Cellule Esterasi alpha positive
- Cellule del Midollo osseo
- Attività anticorpale
- Ipersensitività ritardata
- Attività macrofagica

97

The synthesis of Rantes, G-CSF, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 and IL-13 in human whole blood cultures is modulated by an extract from **Eleutherococcus senticosus**.
Schmolz M.W. et al., Phytother.Res.. 2001, 15 (3): 268-70

Eleutherococcus senticosus

L'ELEUTEROCOCCO è un arbusto spinoso che cresce spontaneo nella Russia Orientale (Siberia) ed in alcune regioni del nord della Cina, Corea e Giappone.

E' una droga con caratteristiche **adattogene** che non sviluppa un'azione specifica ma **accresce la resistenza dell'organismo** e tende ad equilibrare situazioni patologiche.



98

The synthesis of Rantes, G-CSF, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 and IL-13 in human whole blood cultures is modulated by an extract from *Eleutherococcus senticosus*.
Schmolz M.W. et al., Phytother.Res.. 2001, 15 (3): 268-70



99

*Uncaria
tomentosa*



UNCARIA TOMENTOSA.

FAMIGLIA Rubiaceae.

HABITAT: il continente sudamericano, in particolare nelle foreste di Perù, Colombia e Brasile.

PARTE USATA: la corteccia e la radice.

PREPARAZIONI FARMACEUTICHE CONSIGLIATE: estratto secco nebulizzato e titolato in alcaloidi ossindolici totali min.3%.

Il suo dosaggio giornaliero va da 2 a 4 mg/kg/die., suddivisi in due somministrazioni preferibilmente lontano dai pasti.

101

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE.

Potenzia l'attività delle cellule NK e dei linfociti T citotossici. Tale effetto richiede 2-3 giorni per le cellule NK e circa 3 settimane per i linfociti T citotossici.

Ha come bersaglio elettivo le cellule ad azione citotossica sia specifiche sia aspecifiche, con un effetto simile agli interferoni umani, capaci di trasformare le cellule NK nelle più efficienti cellule LAK e di potenziare l'attività dei linfociti T citotossici.

Aumenta la produzione di interleukina 1 e di interleukina 6 da parte di macrofagi alveolari di ratto in modo dose dipendente.

102



COMPOSIZIONE CHIMICA.

Acidi caffeico, clorogenico e dicafeilchinici, in particolare cinarina e verbascoside.

Esteri osidici dell'acido caffeico, soprattutto echinacoside. Molti composti alifatici insaturi, soprattutto alchilamidi e isobutilamidi di acidi polienici.

Polisaccaridi complessi. I polisaccaridi sembrano essere i principali responsabili dell'azione immunostimolante.

Poliine, che sono composti molto instabili.

Contiene anche numerosi flavonoidi e poco olio essenziale.

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE.

Ha un'azione immunostimolante aspecifica con aumento della fagocitosi, dei leucociti totali e dei neutrofili in particolare, della differenziazione dei granulociti immaturi in granulociti maturi, del numero e dell'attività dei macrofagi e della produzione di interferone, di interleukine e di TNF da parte dei macrofagi.

L'aumento della fagocitosi è paragonabile a quello dell'intraglobulina testata per confronto, ed è quantificabile tra il 20 e il 30% rispetto al controllo.

Le interleukine maggiormente sensibili all'azione dell'Echinacea sono la interleukina 1 (IL 1), la interleukina 6 (IL 6) e la interleukina 10 (IL 10).

105

Induzione di immunocompetenza

Biomedical Research 2012;23: SI 9-16

Special Issue: Cancer Metabolism
In memory of Erich Eigenbrodt

Editor-in-Chief: M.A. Qayyum

Can herbs be useful in cancer therapy? A review of studies on the influence of *Echinacea* on cells of the immune system and on tumor amelioration.

Sandra C. Miller

Department of Anatomy and Cell Biology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

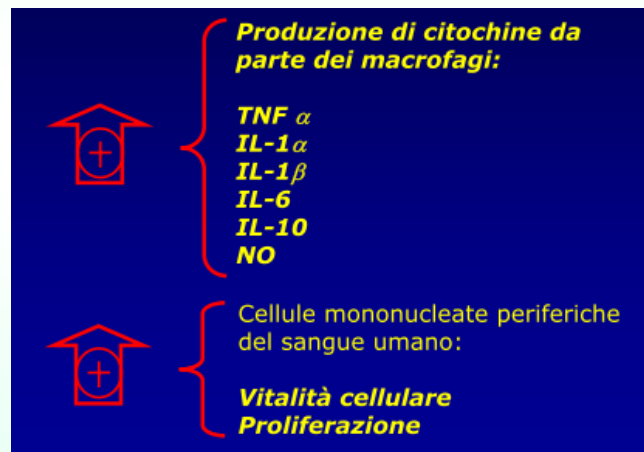


In spite of the abundant evidence - both historical and modern - for the medicinal value of 3 major species within genus *Echinacea*, this wide variability, continues to prevent this plant from entering mainstream medicine.

106

Immunopharmacological activity of Echinacea preparations following Simulated digestion on murine macrophages and human peripheral blood mononuclear cells.
Rininger J.A. et al., J.Leukoc.Biol. 2000, 68 (4): 503-10

Polvere o essiccato di erba e radice di Echinacea purpurea mostrano un azione immunostimolante traducibile con un



107

FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

Agenda:

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
 - Induzione di immunocompetenza
 - Azione sinergica ai trattamenti specifici
 - Azione antitumorale diretta.
- Peculiarità metodologiche e cliniche



108

Azione sinergica ai trattamenti specifici

109

SINERGIA

A Randomized Study of Chemotherapy Versus Biochemotherapy with Chemotherapy plus *Aloe arborescens* in Patients with Metastatic Cancer

PAOLO LISSONI¹, FRANCO ROVELLI¹, FERNANDO BRIVIO², ROMANO ZAGO³, MASSIMO COLCIAGO⁴, GIUSEPPINA MESSINA¹, ADELIO MORA¹ and GIORGIO PORRO¹

¹Division of Radiation Oncology, ²Division of Surgery, St. Gerardo Hospital, Monza, Milan; ³Aloe Foundation, Isernia; ⁴I.N.R.C.A. Laboratory of Analysis, Lecco, Italy

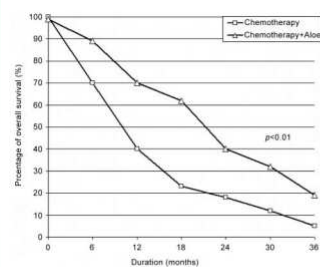


Figure 1. 3-Year survival curves observed in 240 patients with metastatic solid tumor treated with chemotherapy alone or chemotherapy plus aloe.

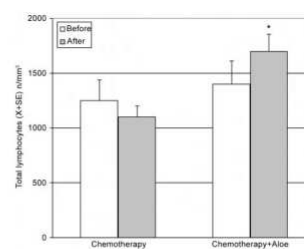


Figure 2. Mean number of lymphocytes observed before and after the chemotherapeutic treatment in 240 patients with metastatic solid tumor treated with chemotherapy alone or chemotherapy plus aloe. * $p < 0.05$ vs. Chemotherapy.

in vivo 23: 171-176 (2009)

A study was planned to include **240 patients** with metastatic solid tumor who were randomized to receive **chemotherapy with or without Aloe**. According to tumor histotype and clinical status, lung cancer patients were treated with cisplatin and etoposide or weekly vinorelbine, colorectal cancer patients received oxaliplatin plus 5-fluorouracil (5-FU), gastric cancer patients were treated with weekly 5-FU and pancreatic cancer patients received weekly gemcitabine. Aloe was given orally at 10 ml thrice/daily.

110

SINERGIA**CURCUMA
LONGA**

111

GENERE CURCUMA

Il genere CURCUMA appartiene alla famiglia delle Zingiberaceae (Ginger) che comprende piante provviste di rizoma. Il numero delle specie che vi fanno parte è molto elevato tanto che il nome delle erbe botanicamente correlate o simili risulta spesso oggetto di confusione. Dalle 70 alle 110 "specie di Curcuma" sono native dei paesi asiatici tropicali ma, secondo Subhuti Dharmananda "Direttore dell'Istituto di Medicina Tradizionale a Portland"(USA), le sorgenti primarie sono rappresentate da: **Curcuma longa** (Turmeric, curcuma domestica), **Curcuma aromatica** e **Curcuma zedoaria**.

**Curcuma longa "Turmeric"****Curcuma aromatica****Curcuma zedoaria**

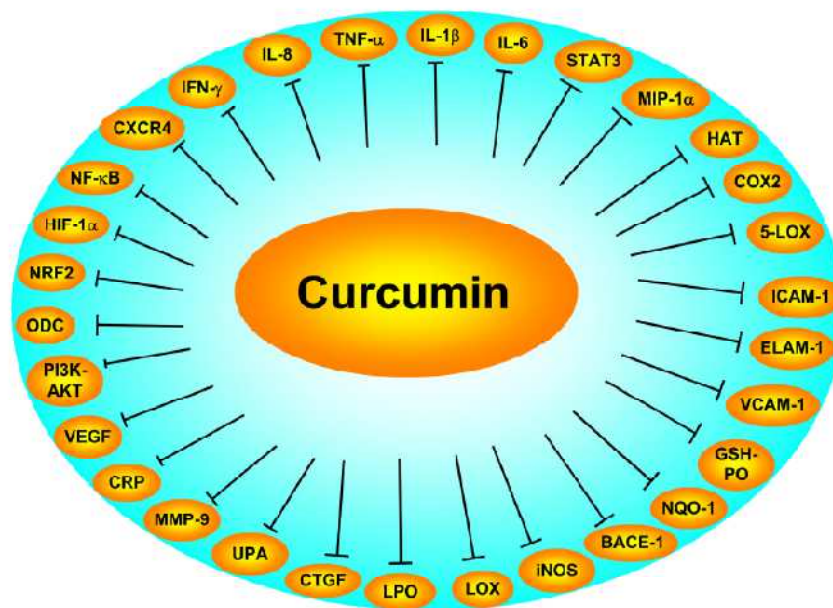
“Turmeric” conosciuto, a livello internazionale, come curcuma longa o domestica è la **famosa spezia indiana** che rappresenta il maggior costituente della polvere di curry a cui conferisce il caratteristico colore giallo. Turmeric è stato probabilmente importato in Cina dall’ India e risulta classificato negli erbari cinesi della TCM.

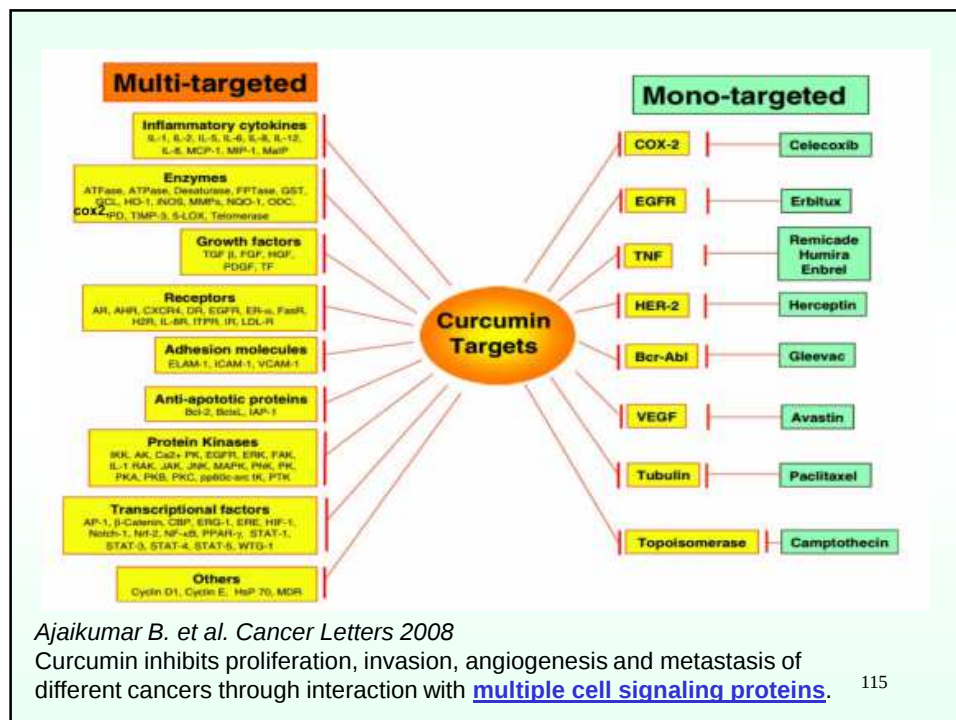
Dal Turmeric vengono estratti il **Curcumin** ed altri curcuminoidi.

Dal 1970 numerosi studi hanno dimostrato **proprietà antiossidanti, antiinfiammatorie, antiproliferative** dei curcuminoidi ma, in modo particolare, del Curcumin confermando in modo inequivocabile le acquisizioni della medicina Ayurvedica.

113

Inhibition of inflammatory pathways by curcumin.





Tra i vari target molecolari risulta rilevante l'interazione curcumin con **target infiammatori**.

Sebbene numerose e differenti vie di segnale siano attivate durante la risposta infiammatoria, il fattore di trascrizione NFNF-kBkB è sicuramente il più importante nella infiammazione correlata al cancro al cancro.

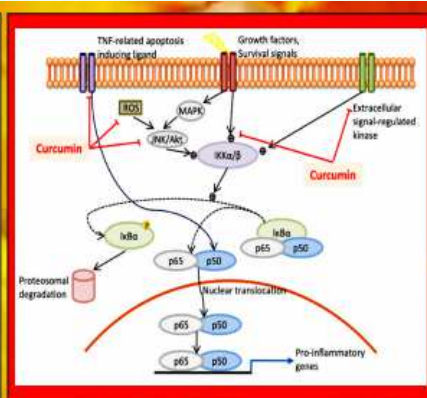
Attivazione persistente di NFNF-kB è stata infatti osservata in numerosi tumori (mammella, ovaio, pancreas, prostata, vescica, mieloma multiplo, leucosi, ecc.)

NF- κ B e tumorigenesi

Da alcuni anni risulta come NF- κ B e le vie di segnale coinvolte nella sua attivazione sono importanti nella tumorigenesi.

NF- κ B diviene, di conseguenza, il mediatore chiave di una varietà di risposte cellulari :

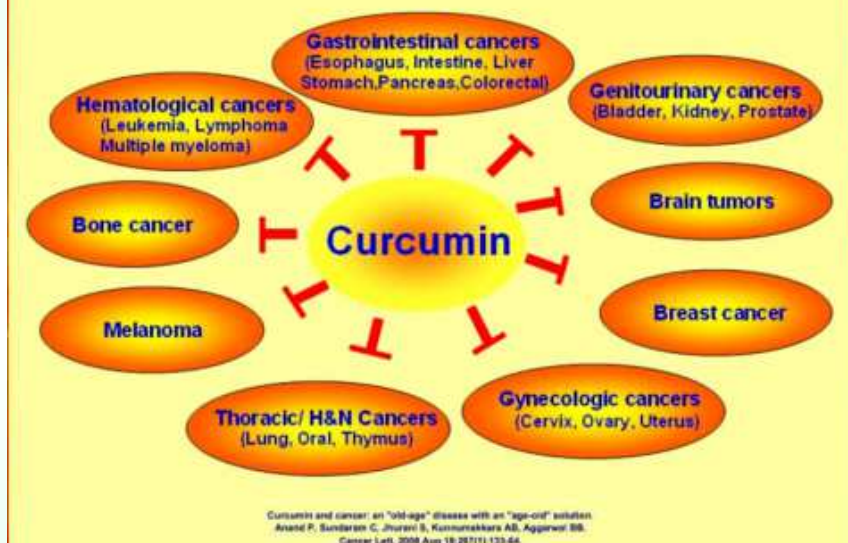
- infiammatorie
 - immunitarie
 - proliferazione cellulare
 - sopravvivenza e protezione dall'apoptosi (morte cellulare programmata)
- che entrano in giuoco in tutti gli stadi della tumorigenesi.



IL CURCUMIN esercita attività antinfiammatoria interrompendo il segnale NF- κ B a più livelli.

117

Curcumin inhibits the growth of various cancer cells



118

SINERGIA

Mol Cancer Ther. 2010 Oct;9(10):2665-75.

Curcumin enhances the effect of cisplatin in suppression of head and neck squamous cell carcinoma via inhibition of IKK β protein of the NF κ B pathway.

Duarte VM, Han E, Veena MS, Salvado A, Suh JD, Liang LJ, Faull KF, Srivatsan ES, Wang MB. Department of Surgery, VA Greater Los Angeles Healthcare System, West Los Angeles, California, USA.

The mechanisms of the two agents through different growth signaling pathways suggest potential for the clinical use of subtherapeutic doses of cisplatin in combination with curcumin, which will allow effective suppression of tumor growth while minimizing the toxic side effects of cisplatin.

119

Dott. Imperatori Luca - Oncologo Medico – lucaimpe@libero.it



NIH Public Access

Author Manuscript

Neurochem Int. Author manuscript; available in PMC 2013 December 01.

Published in final edited form as:

Neurochem Int. 2012 December ; 61(7): 1102–1113. doi:10.1016/j.neuint.2012.08.002.

Synergistic anti-cancer mechanisms of curcumin and paclitaxel for growth inhibition of human brain tumor stem cells and LN18 and U138MG cells

Md. Motarab Hossain¹, Naren L. Banik², and Swapan K. Ray¹

¹Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, University of South Carolina School of Medicine, Columbia, South Carolina

Combination of CCM and PTX was highly effective in inducing both morphological and biochemical features of apoptosis.

120

Nutr Cancer. 2010; vol. 62(2) pp. 148-53

Possible benefits of curcumin regimen in combination with taxane chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer treatment.

Cabrespine-Faugeras A, Bayet-Robert M, Bay JO, Chollet P, Barthomeuf C

Complementary and alternative therapies for neoplastic diseases treatment and prevention receive increasing attention from the medical community. Prostate cancer (PC) is the most frequently diagnosed malignancy and the second major cause of male death in industrialized countries.

The chemopreventive properties and clinical safety of curcumin, a polyphenolic derivative, have already been established.

However, curcumin regimen value in addition to conventional hormone refractory (HR) PC treatment remains largely unknown. **This review article summarizes mechanisms by which curcumin may decrease HRPC aggressive proliferation and potentiate activity of taxane therapy. Our analysis suggests that curcumin alone has a therapeutic value in HRPC. In combination with a taxane agent, this compound may enhance cytotoxicity and retard PC cell resistance to taxane.** As a consequence, a rationale is provided for considering the possible benefits of curcumin regimen in combination with taxane therapy in HRPC patients.

121

Table 3. Clinical Trials Investigating the Use of Curcumin in Cancer⁵⁸

Clinical Trial Identifier	Condition	Site	Intervention	Trial Phase	Completion Date
NCT00305209	Colon cancer prevention	Chao Family Comprehensive Cancer Center	Curcumin	Phase II	Unknown
NCT00118989	Colon cancer prevention	University of Pennsylvania	Curcuminoid complex, 4 g daily	Phase II	June 2009
NCT00641147	Familial adenomatous polyposis	Johns Hopkins University	Curcumin, 700 mg twice daily	Phase II	March 2013
NCT00745134	Rectal cancer	MD Anderson Cancer Center	Curcumin, 4 g daily, Capecitabine	Phase II	July 2010
NCT00486460	Pancreatic cancer	Tel-Aviv Sourasky Medical Center	Gemcitabine, Curcumin, Celebrex (doses unknown)	Phase III	Unknown
NCT00944445	Pancreatic cancer	MD Anderson Cancer Center	Curcumin, 8 g daily	Phase II	December 2009
NCT00113841	Multiple myeloma	MD Anderson Cancer Center	Curcumin + Bioperine, 2 g twice daily	Pilot Study	December 2008
NCT00688195	Osteosarcoma	Tata Memorial Hospital	Curcumin and Ashwagandha (doses unknown)	Phase I and II	May 2012
NCT00475683	Oral mucositis - children on chemotherapy	Hadassah Medical Organization	Curcumin liquid extract, 10-30 drops 3 times daily	Phase III	December 2009

ELENCO DI TRIALS CLINICI SULL'USO DELLA CURCUMINA NEL CANCRO.

Le condizioni investigate sono state: Prevenzione del cancro del colon, Poliposi adenomatoze familiari, Cancro del retto, Cancro pancreatico, Mieloma multiplo, Osteosarcoma, Mucositi orali

122

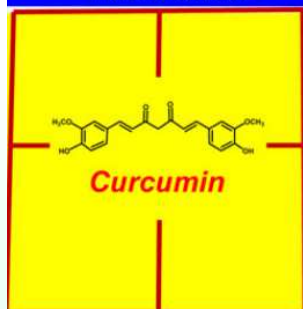
Review Article

Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials

Subash C. Gupta,¹ Sridevi Patchva,¹ and Bharat B. Aggarwal^{1,2}

Cancer

- Colorectal cancer
- Pancreatic cancer
- Breast cancer
- Prostate cancer
- Multiple myeloma
- Lung cancer
- Cancer lesions
- Head and neck cancer



Since then, curcumin, either alone or in combination with other agents, has demonstrated potential against colorectal cancer, pancreatic cancer, breast cancer, prostate cancer, multiple myeloma, lung cancer, oral cancer, and head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

123

SINERGIA

O. F. (26-01-1954), sesso maschile, età alla diagnosi: 56 anni.

- neoplasia seno piriforme non operata, già sottoposta a radioterapia, attuale progressione di malattia.

-Febbraio 2010: inizia CHT con CISPLATINO + CETUXIMAB.

- Plurime linee di chemioterapia.

-Trattamento fitoterapico concomitante (Curcumina in fitosoma).

-Sopravvivenza complessiva dalla diagnosi di ricaduta:
-4 ANNI, 10 MESI.

II TE' (epigallo-catechine)



125

TE'

tè non fermentato (tè verde),

semi fermentato (tè oolong)

fermentato (tè nero e tè rosso).

**La maggior parte dei benefici è da
attribuirsi al tè verde**

126

TE'

PROTEINE → enzimi

AMMINOACIDI →acido glutammico, triptofano, glicina, serina, acido aspartico, tirosina, valina, leucina, arginina

CARBOIDRATI →cellulosa, pectine, glucosio, fruttosio

LIPIDI →acido linoleico ed alfa linolenico, steroli

VITAMINE →B, C, E

I polifenoli, presenti sotto forma di flavonoidi, si ritrovano in maggior concentrazione come catechine di cui [l'epigallocatechina 3 gallate \(EGCG\)](#) è la più rappresentata.

E' presente anche acido gallico e altri acidi fenolici come l'acido clorogenico e l'acido caffeico.

127

TE'**ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE**Inibizione degli enzimi pro-ossidanti

(Lipossigenasi, ciclossigenasi, xantina ossidasi)

Induzione degli enzimi antiossidanti

(glutathione-S-transferasi, SOD)

L'azione antitumorale sembra esplicarsi principalmente attraverso:

- inibizione della DNA topoisomerasi I e II*
- decremento dello sviluppo di specie ossigenate*
- arresto del ciclo di proliferazione cellulare*
- decremento dell'espressione di geni antiapoptosi (Bcl 2)*
- incremento dell'espressione di geni apoptotici (p53)*

128

TE'**Induzione della APOPTOSI cellulare**

Attraverso altri studi specifici, si è visto che l'EGCG induce apoptosi in diversi tipi di tumore: leucemia, melanoma, cancro alla prostata, allo stomaco, al colon, al polmone.

Il trattamento combinato con EGCG e farmaci antitumorali di routine (per esempio tamoxifene) potrebbe indurre morte cellulare programmata in percentuale maggiore rispetto alla monoterapia.

129

APOPTOSI

Morte cellulare per "suicidio", caratterizzata dall'attivazione di specifici meccanismi intracellulari.

Stimoli induttori:

Fisiologici

- sviluppo embrionale sviluppo embrionale
- delezione timica di linfociti T autoreattivi delezione timica di linfociti T autoreattivi
- turnover cellulare turnover cellulare
- atrofie ormono atrofie ormono--dipendenti, senescenza dipendenti, senescenza
- regolazione e spegnimento della risposta immunitaria

130

Azione antitumorale diretta.

I flavanoli del Tè verde



Fra i polifenoli del tè verde il costituente più attivo è rappresentato da Epigallo-catechina-gallato (EGCG) che è un potente antiossidante con azioni antitumorali.

Recenti studi indicano che il recettore tirosinochinasi (RTKs) rappresenta un target di EGCG per la inibizione della crescita neoplastica (Shimizu, 2008).

EGCG inibisce enzimi coinvolti nella moltiplicazione cellulare e nella sintesi del DNA, le ciclossigenasi COX-2, le lipossigenasi LOX-5, le topoisomerasi I, il recettore del fattore di crescita HER2. Riduce i livelli di IGF-I (Insulin-like Growth Factor-1) in cellule tumorali prostatiche, inibisce VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) e contrasta l'angiogenesi tumorale, inibisce le proteine antiapoptosiche Bcl-2 e la proliferazione cellulare neoplastica.

Inibisce l'angiogenesi per inibizione delle vie di segnale PI3K/Akt-mTOR e ERK MAPK con conseguente attivazione dei fattori di trascrizione FOXO 41 (Shankar, 2008).

131

Tumore al seno

PAESE	QUANTITA' DI TE' CONSUMATO	TIPO DI STUDIO	EFFETTI SULLA SALUTE
Giappone	>6 tazze/die 3-5 tazze/die 0-2 tazze/die	Studio su 1160 donne con cancro invasivo al seno, età media 51,5 anni	Un decremento del rischio si verifica con un consumo di più di 3 tazze/die
USA	>85 ml/die 0-85,7 ml/die 0 ml/die	Studio caso-controllo su 501 pazienti malate di cancro e 594 controlli	Si verifica un decremento del rischio aumentando la dose di tè

Tumore all'utero

PAESE	QUANTITA' DI TE' CONSUMATO	TIPO DI STUDIO	EFFETTI SULLA SALUTE
Cina	Quantità variabile	Studio caso-controllo su 254 pazienti con cancro all'utero e 652 controlli	Un incremento della quantità di tè consumato riduce il rischio di cancro all'utero

133

Tumore alla prostata

PAESE	QUANTITA' DI TE' CONSUMATO	TIPO DI STUDIO	EFFETTI SULLA SALUTE
Cina	Quantità variabile	Studio caso-controllo su 130 pazienti con adenocarcinoma alla prostata e 274 controlli	Il rischio di ammalarsi di cancro alla prostata si riduce assumendo più tè

134

Tumore allo stomaco			
PAESE	QUANTITA' DI TE' CONSUMATO	TIPO DI STUDIO	EFFETTI SULLA SALUTE
Giappone	6 tazze/die 3-5 tazze/die 1-2 tazze/die 0 tazze/die	Studio caso-controllo su 337 pazienti con cancro allo stomaco e 28619 controlli, età 20-79 anni	Il consumo di più di 6 tazze/die paragonato al non consumo di tè fa diminuire il rischio di cancro allo stomaco
Giappone	>10 tazze/die 0-9 tazze/die	Studio su 636 uomini e donne di diversa età, età media degli uomini di 59,2 anni e delle donne 60,4 anni	Il consumo di più di 10 tazze/die riduce il rischio di gastrite cronica

FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

Agenda:

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
 - Induzione di immunocompetenza
 - Azione sinergica ai trattamenti specifici
 - Azione antitumorale diretta.
- Peculiarità metodologiche e cliniche



136

Azione antitumorale diretta.

137

Azione antitumorale diretta.

Annona muricata (graviola)

RESEARCH COMMUNICATION

Chemopreventive Potential of *Annona Muricata* L Leaves on Chemically-Induced Skin Papillomagenesis in Mice

Sulaiman Hamizah, AH Roslida*, O Fezah, KL Tan, YS Tor, CI Tan



The results, thus suggest that the A.muricata leaves extract was able to suppress tumor initiation as well as tumor promotion even at lower dosage.

138

Azione antitumorale diretta.

Annona muricata (graviola)

International Journal of Applied Science and Technology

Vol. 2 No. 1; January 2012

THE BREAST OF ANTICANCER FROM LEAF EXTRACT OF ANNONA MURICATA AGAINST CELL LINE IN T47D

Eka Prasasti Nur Rachmani
Tuti Sri Suhesti
Department of Pharmacy
Jenderal Soedirman University
Indonesia



The results showed that the ethanol extracts of leaves of the soursop has a cytotoxic activity with IC 50 values of 17.149 µg / mL.

The results of the four fractions obtained by fractionation and the fraction F3 were the fraction that has the best cytotoxic activity with IC 50 values of 30.112 µg / mL. Apoptosis assay results showed that the fraction F3 were able to induce apoptosis of cells.

139

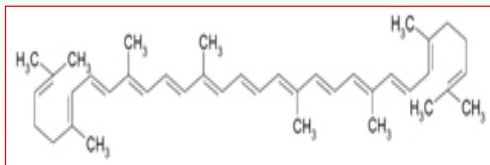
Lycopene

Il licopene è un antiossidante naturale della famiglia dei carotenoidi, presente in elevate concentrazioni nel pomodoro maturo e in misura minore nel cocomero, albicocca, uva e papaia.

Chimicamente è costituito da carbonio e idrogeno ed in natura è rinvenibile nella struttura "trans". Il tempo di emivita è di 2-3 giorni ed il suo maggior metabolita è il 5,6-diidrossi-5,6diidroliscopene.

140

Cos'è il Licopene?



Il licopene è un potente antiossidante naturale della famiglia dei carotenoidi.

- Non è sintetizzato dall'organismo occorre procurarlo dagli alimenti che lo contengono.
- Fonte privilegiata (oltre il 90%):
il pomodoro fresco e i suoi derivati
conserven passate succhi concentrati ketchup;
altre fonti:
melone anguria pompelmo rosa albicocca uva papaia.

141

LICOPENE: FONTI ALIMENTARI

PRODOTTO	Licopene in milligrammi	
Zuppa di pomodoro	1 tazza	24.8 mg
Salsa di pomodoro	½ tazza	19.4 mg
Conserva di pomodoro (pelati)	½ tazza	11.8 mg
Anguria,	1 fetta	7.8 mg
Ketchup	2 cucchiaini	5.1 mg
Papaya	1 frutto medio	2-5 mg
Pomodoro fresco	1 pomodoro maturo	3.7 mg
Pompelmo rosa	½ frutto	1.8 mg

*USDA/NCC Carotenoid Database for U.S. Foods 1998 &
Tomato Research Council*

142

ATTIVITA' SULL'ORGANISMO UMANO

Potente antiossidante la sua azione è contro l'invecchiamento cellulare e la proliferazione cellulare causa di molteplici malattie cronico-degenerative

Azioni specifiche su :

- alcuni tumori
riduzione dell'incidenza di neoplasie per
polmoni, stomaco e prostata, pancreas, cervice
- patologie cardiovascolari
- disturbi dermatologici
- Sistema Nervoso (Alzheimer - Morbo di Parkinson
- (HIV)

143

PRIMO STUDIO SUL CANCRO PROSTATICO

E'' stato effettuato uno studio in cui venne misurata la quantità di Licopene e altri carotenoidi nel sangue di 578 uomini con cancro della prostata e i dati vennero confrontati con quelli ricavati dall'analisi di 1294 individui sani.

Mentre gli altri carotenoidi erano ugualmente presenti negli soggetti ammalati e in quelli senza cancro il Licopene era molto basso nei pazienti con cancro alla prostata.

Più grave era il cancro più basso era il livello di Licopene ematico.

L'ipotesi avanzata è che si ammalano più facilmente e più gravemente gli individui che non assumono sufficienti quantità di Licopene e che la somministrazione giornaliera di estratti di pomodoro potrebbe ridurre significativamente il rischio di avere un cancro alla prostata.

Chicago 1997

Azione antitumorale diretta.

REVIEW ARTICLE

Free Radical Research, August 2011; 45(8): 925–940

Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene

MAREIKE KELKEL, MARC SCHUMACHER, MARIO DICATO & MARC DIEDERICH

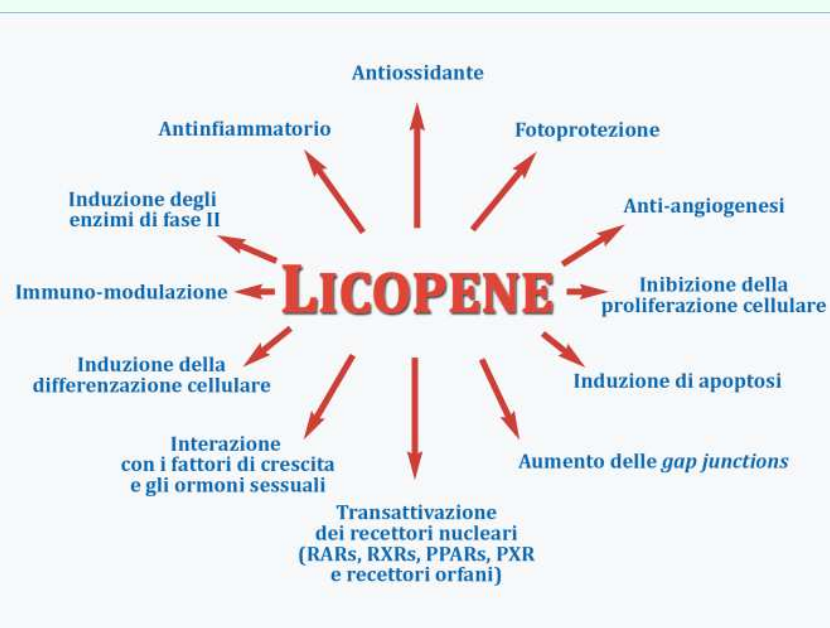
Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire du Cancer, Hôpital Kirchberg, L-2540 Luxembourg, Luxembourg



This review focuses also on the synergistic effects of lycopene with other natural antioxidants that might be important for its future application in anti-cancer treatment.

Lastly, this review provides evidence for the biological activity of some oxidized lycopene metabolites, which seem to be partially responsible for the strong and manifold anti-cancer potential of lycopene.

145



140

Azione antitumorale diretta.

Artemisia annua (artemisinin)

ANTICANCER RESEARCH 29: 3807-3810 (2009)



Artemisinin-Transferrin Conjugate Retards Growth of Breast Tumors in the Rat

HENRY LAI¹, IKUHIKO NAKASE^{2*}, ERIC LACOSTE^{2**}, NARENDRA P. SINGH¹ and TOMIKAZU SASAKI²

Departments of ¹Bioengineering and ²Chemistry, University of Washington, Seattle, WA 98195, U.S.A.

The conjugate significantly retarded the growth rate of breast tumors in the rat. No significant side effect was observed in the rats during treatment.

Conclusion: Artemisinin-transferrin conjugate could be developed into a potent therapeutic agent for cancer in humans.

147

Review

Open Access

L G Carter et al.

Resveratrol and cancer

Endocrine-Related Cancer (2014) 21, R209–R225

Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence

Lindsay G Carter, John A D'Orazio¹ and Kevin J Pearson

There is variability between studies with respect to strain, age, and sex of animal used, timing and method of resveratrol supplementation, and dose of resveratrol used to study cancer endpoints.

Together, the data suggest that many factors need to be considered before resveratrol can be used for human cancer prevention or therapy.

148

Review

Open Access

L.G. Carter et al.

Resveratrol and cancer

Resveratrol and cancer: focus on
in vivo evidence

Breast Cancer

References	Strain/species	Sex	Age ^a	Tumor model	Resveratrol dose and administration	Effect on tumorigenesis ^b
Bhat <i>et al.</i> (2001)	Sprague–Dawley rats	F	42 days	NMU	I.g.; 10 or 100 mg/kg BW; 5×/week; 7 days before initiation – 120 days after	Positive ^c
Banerjee <i>et al.</i> (2002)	Sprague–Dawley rats	F	45 days	DMBA	0.001% in diet; 100 µg/rat daily; 7 days before initiation – 120 days after	Positive
Bove <i>et al.</i> (2002)	BALB/c mice	F	17 weeks	4T1 cells	I.p.; 1, 3, or 5 mg/kg BW; daily; 23 days started at injection	Unchanged
Sato <i>et al.</i> (2003)	Sprague–Dawley rats	F	15 days	NMU	S.c.; 10 or 100 mg/kg BW; daily for 5 days; from 30 to 34 days before initiation	Negative ^c
Provinciali <i>et al.</i> (2005)	HER2/ <i>neu</i> mice	F	20 weeks	Spontaneous tumors	0.0001% in drinking water; 4 µg/mouse daily; for 11 weeks	Positive
Garvin <i>et al.</i> (2006)	Nude mice	F	6–8 weeks	MDA-MB-231 (ERα(–), ERβ(+)) cells	I.p.; 25 mg/kg BW; daily; for 3 weeks after tumor size reached 40 mm ³	Positive
Whitsett <i>et al.</i> (2006)	Sprague–Dawley rats	F	0 days	DMBA	0.1% in diet; daily; 50 days before initiation – 18 weeks after initiation	Positive
Chatterjee <i>et al.</i> (2011)	Sprague–Dawley rats	F	5 weeks	DMBA	0.001% in diet; 100 µg/rat daily; 2 weeks before initiation – 24 weeks after initiation	Positive
Castillo-Pichardo <i>et al.</i> (2013)	SCID mice	F	5–6 weeks	MDA-MB-231 (ERα(–), ERβ(+)) cells	Gavage; 0.5, 5, or 50 mg/kg BW; 5×/week; 7 days after injection for 108 days	Negative
Castillo-Pichardo <i>et al.</i> (2013)	Nude mice	F	5–6 weeks	MDA-MB-435 (ER(–)) cells	Gavage; 0.5, 5, or 50 mg/kg BW; 5×/week; 7 days after injection for 44 days	Negative

Review

Open Access

L.G. Carter et al.

Resveratrol and cancer

Colon Cancer

Resveratrol and cancer: focus on in vivo evidence

References	Strain/species	Sex	Age ^a	Tumor model	Resveratrol dose and administration	Effect on tumorigenesis ^b
Bhat et al. (2001)	Sprague–Dawley rats	F	42 days	NMU	I.g.; 10 or 100 mg/kg BW; 5×/week; 7 days before initiation – 120 days after	Positive ^c
Banerjee et al. (2002)	Sprague–Dawley rats	F	45 days	DMBA	0.001% in diet; 100 µg/rat daily; 7 days before initiation – 120 days after	Positive
Bove et al. (2002)	BALB/c mice	F	17 weeks	4T1 cells	I.p.; 1, 3, or 5 mg/kg BW; daily; 23 days started at injection	Unchanged
Sato et al. (2003)	Sprague–Dawley rats	F	15 days	NMU	S.c.; 10 or 100 mg/kg BW; daily for 5 days; from 30 to 34 days before initiation	Negative ^c
Provinciali et al. (2005)	HER2/neu mice	F	20 weeks	Spontaneous tumors	0.0001% in drinking water; 4 µg/mouse daily; for 11 weeks	Positive
Garvin et al. (2006)	Nude mice	F	6–8 weeks	MDA-MB-231 (ERα(–), ERβ(+)) cells	I.p.; 25 mg/kg BW; daily; for 3 weeks after tumor size reached 40 mm ³	Positive
Whitsett et al. (2006)	Sprague–Dawley rats	F	0 days	DMBA	0.1% in diet; daily; 50 days before initiation – 18 weeks after initiation	Positive
Chatterjee et al. (2011)	Sprague–Dawley rats	F	5 weeks	DMBA	0.001% in diet; 100 µg/rat daily; 2 weeks before initiation – 24 weeks after initiation	Positive
Castillo-Pichardo et al. (2013)	SCID mice	F	5–6 weeks	MDA-MB-231 (ERα(–), ERβ(+)) cells	Gavage; 0.5, 5, or 50 mg/kg BW; 5×/week; 7 days after injection for 108 days	Negative
Castillo-Pichardo et al. (2013)	Nude mice	F	5–6 weeks	MDA-MB-435 (ER(–)) cells	Gavage; 0.5, 5, or 50 mg/kg BW; 5×/week; 7 days after injection for 44 days	Negative

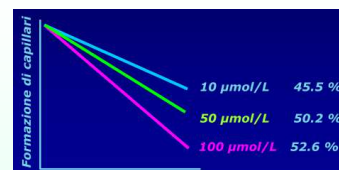
Review Open Access L. G. Carter et al. Resveratrol and cancer Resveratrol and cancer: focus on <i>in vivo</i> evidence Colon Cancer						
References	Strain/species	Sex	Age ^a	Tumor model	Resveratrol dose and administration	Effect on tumorigenesis ^b
Tessitore <i>et al.</i> (2000)	F344 rats	M	8 weeks	AOM	In drinking water; 200 µg/kg BW daily; 10 days before initiation, continued for 100 days	Positive
Schneider <i>et al.</i> (2001)	APC ^{Min} /+ mice	M	5 weeks	Spontaneous tumors	0.01% in drinking water; between 0.3 and 0.4 mg/mouse daily for 7 weeks	Positive
Ziegler <i>et al.</i> (2004)	APC ^{Min} /+ mice	M	43 days	Spontaneous tumors	In diet; 4, 20, or 90 mg/kg BW daily for 7 weeks	Unchanged
Sale <i>et al.</i> (2005)	APC ^{Min} /+ mice	M	4 weeks	Spontaneous tumors	0.05 or 0.2% in diet; 60 or 240 mg/kg BW daily for 10–14 weeks	Positive ^c
Sengottuvelan & Nalini (2006)	Wistar rats	M	Adult	DMH	I.g.; 8 mg/kg BW; daily; 2 weeks before first DMH – final DMH ^d	Positive
Sengottuvelan & Nalini (2006)	Wistar rats	M	Adult	DMH	I.g.; 8 mg/kg BW; daily; 2 days after final DMH – 15 weeks after final DMH ^d	Positive
Sengottuvelan & Nalini (2006)	Wistar rats	M	Adult	DMH	I.g.; 8 mg/kg BW; daily; on day of first DMH – 30 weeks after ^d	Positive
Majumdar <i>et al.</i> (2009)	SCID mice	F	7 weeks	HCT-116 (wt) cells	Gavage; 150 mg/kg BW; daily; 15 days after injection for 3 weeks	Positive
Alfaras <i>et al.</i> (2010)	Sprague–Dawley rats	M	8 weeks	DMH	Gavage; 60 mg/kg BW; daily; 7 days before initiation for 49 days	Positive
						151

Review Open Access L. G. Carter et al. Resveratrol and cancer Resveratrol and cancer: focus on <i>in vivo</i> evidence						
Table 4 Pancreatic cancer						
References	Strain/species	Sex	Age ^a	Tumor model	Resveratrol dose and administration	Effect on tumorigenesis ^b
Kuroiwa <i>et al.</i> (2006)	Syrian hamsters	M	6 weeks	BOP	0.001% in diet; daily; 1 week before initiation for 3 weeks	Unchanged
Kuroiwa <i>et al.</i> (2006)	Syrian hamsters	M	6 weeks	BOP	0.001% in diet; daily; 1 week after initial BOP injection for 14 weeks	Unchanged
Harikumar <i>et al.</i> (2010)	Nude mice	M	4 weeks	MIA PaCa-2 cells	Gavage; 40 mg/kg BW; daily; 1 week after injection for 4 weeks	Positive
Oi <i>et al.</i> (2010)	Nude mice	–	6–8 weeks	MIA PaCa-2 cells	Gavage; 10 or 50 mg/kg BW; 5×/week; 2 weeks before injection – tumors reaching 1 cm ³ volume	Positive ^c
Roy <i>et al.</i> (2011)	Nude mice	–	4–6 weeks	PANC-1 cells	Gavage; 20, 40, or 60 mg/kg BW; 5×/week; 1 week after injection	Positive
Table 5 Prostate cancer						
References	Strain/species	Sex	Age ^a	Tumor model	Resveratrol dose and administration	Effect on tumorigenesis ^b
Harper <i>et al.</i> (2007)	TRAMP mice	M	5 weeks	Spontaneous tumors	0.0625% in diet; daily for 23 weeks	Positive
Seeni <i>et al.</i> (2008)	TRAP rats	M	3 weeks	Spontaneous tumors	0.005, 0.01, or 0.02% in drinking water; daily for 7 weeks	Positive
Seeni <i>et al.</i> (2008)	Nude mice	M	6 weeks	PLS30 cells	0.01 or 0.02% daily in drinking water; 1 week after cell injection – 6 weeks after	Unchanged
Wang <i>et al.</i> (2008)	Nude mice	M	5 weeks	LNCaP cells	0.005 or 0.01% in diet; daily; 2 weeks before cell injection – 7 weeks after	Unchanged ^c
Dias <i>et al.</i> (2013)	Nude mice	M	6–7 weeks	LNCaP cells	Gavage; 50 mg/kg BW; every other day; 2 weeks prior to cell injection – 5 weeks after	Positive

Resveratrol isolated from *Polygonum cuspidatum* root prevents tumor growth and metastasis to [lung and tumor induced neovascularisation in Lewis lung](#).
Kimura Y. et al., J. Nutr. 2001; 131 (6) : 1844-49

L'attività antitumorale e antimetastatica dell'estratto di *Polygonum cuspidatum*, RESVERATROLO, verosimilmente dovuta ad un [azione inibente sulla sintesi di DNA](#) nelle cellule tumorali di Lewis ed a [un'azione inibente a livello di vascolarizzazione del tumore](#).

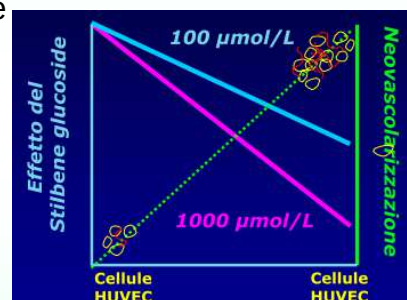
Aumenta l'apoptosi cellule di Lewis
Sintesi di DNA nelle cellule di Lewis
Diminuisce la fase S delle varie sottopopolazioni cellulari



153

Effect of natural occurring stilbene glucosides from medicinal plants and wine, on [tumor Growth and lung metastasis in Lewis lung carcinoma](#) bearing mice.
Kimura Y. et al., J. Pharm. Pharmacol. 2000; 52 (10) : 1287-95.

L'attività antitumorale e antimetastatica dell'estratto di piante medicinali e dell'uva 2,3,5,4'-Tetraidrossistilbene-2-O-D-glucoside, potrebbe essere quindi dovuta ad un [azione inibente sulla sintesi di DNA](#) nelle cellule tumorali di Lewis ed a [un'azione inibente a livello di vascolarizzazione del tumore \(angiogenesi\)](#).



154

Polydatin inhibits growth of lung cancer cells by inducing apoptosis and causing cell cycle arrest

YUSONG ZHANG^{1,2*}, ZHIXIANG ZHUANG^{1*}, QINGHUI MENG³, YANG JIAO², JIAYING XU² and SAIJUN FAN²

ONCOLOGY LETTERS 7: 295-301, 2014

PD significantly [inhibits the proliferation](#) of A549 and NCI-H1975 lung cancer cell lines and causes dose-dependent apoptosis.

Cell cycle analysis revealed that PD induces S phase cell cycle arrest.

155

Resveratrol and CANCER

Block cell proliferation: Block IGF-1 reduce Cyclina D1 with p27 activation

Induce apoptosis: p53

In general: Up-regule p21, p53, Bax;

Down regule: Bcl-2, Survivin; Cyclina D1

Active caspase

Suppress transcription factors: NF KappaB, AP-1,EGR-1;

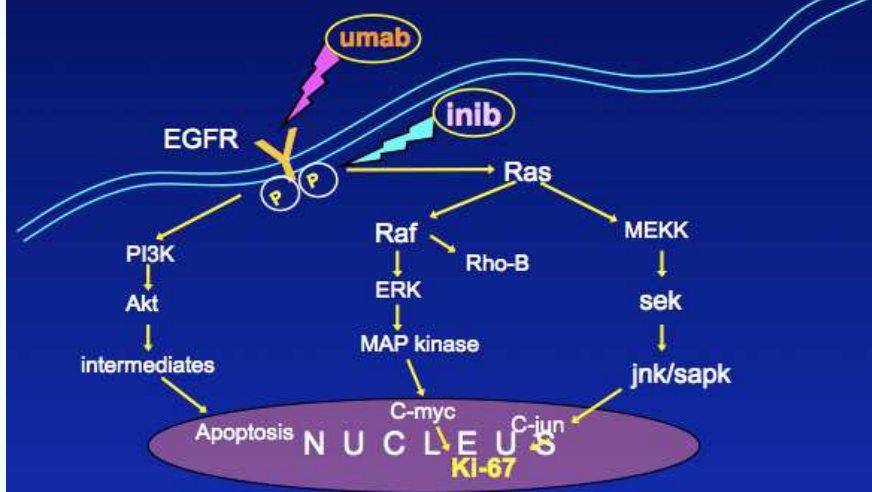
Inhibit many protein chinases: AKT, MAPK, JNK,PKC, PDK

Down regulation of many genes: Cox-2,VEGF, IL6,AR, PSA

Strength apoptotic effects of Cytochines

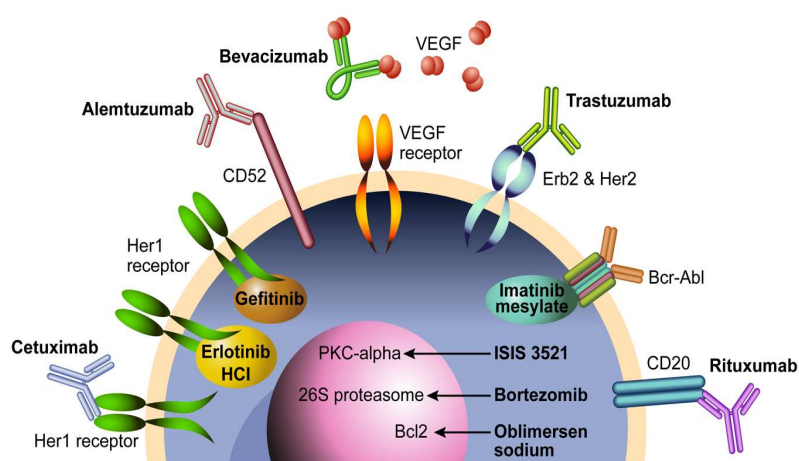
156

Targeting Cellular Signal Pathways



157

Targeted Therapies



158

Resveratrol and CANCER

Block cell proliferation: Block IGF-1 reduce Cyclina D1 with p27 activation

Induce apoptosis: p53

In general: Up-regule p21, p53, Bax;

Down regule: Bcl-2, Survivin; Cyclina D1

Active caspase

Suppress transcription factors: NF KappaB, AP-1,EGR-1;

Inhibit many protein chinases: AKT, MAPK, JNK,PKC, PDK

Down regulation of many genes: Cox-2,VEGF, IL6,AR, PSA

Strength apoptotic effects of Cytochines

159

La Sindrome Metabolica

160

Caratteristiche cliniche della Sindrome Metabolica: NCEP-ATP III

National Cholesterol Education Program (NCEP) - Expert Panel. Adult Treatment Panel III

La diagnosi è confermata quando sono presenti ≥ 3 fattori

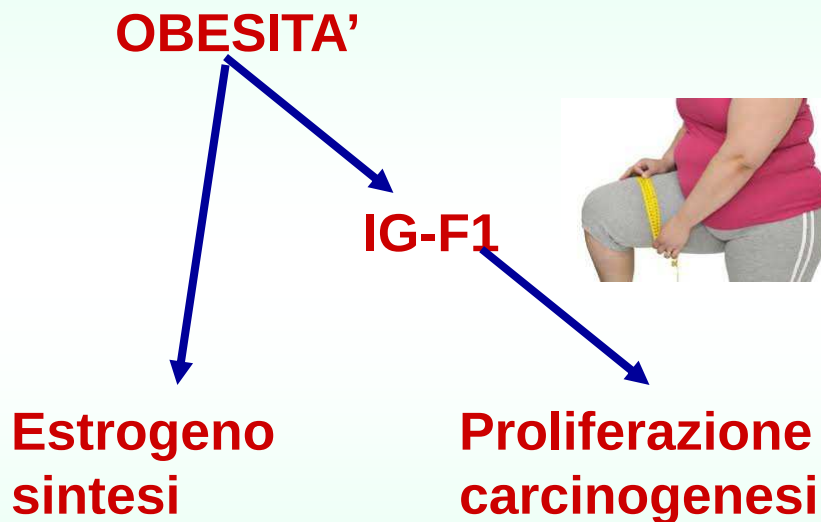
Fattore di Rischio	Valore diagnostico
Obesità addominale (Circonferenza addominale) Uomini Donne	>102 cm >88 cm
Trigliceridi	≥ 150 mg/dl
HDL-C Uomini Donne	<40 mg/dl <50 mg/dl
Pressione Arteriosa	≥ 130 / ≥ 85 mm Hg (o ipertensione trattata)
Glicemia a digiuno	>110 ($\geq 100^{**}$) mg/dl

** 2003 New ADA IFG criteria (Diabetes Care)

161

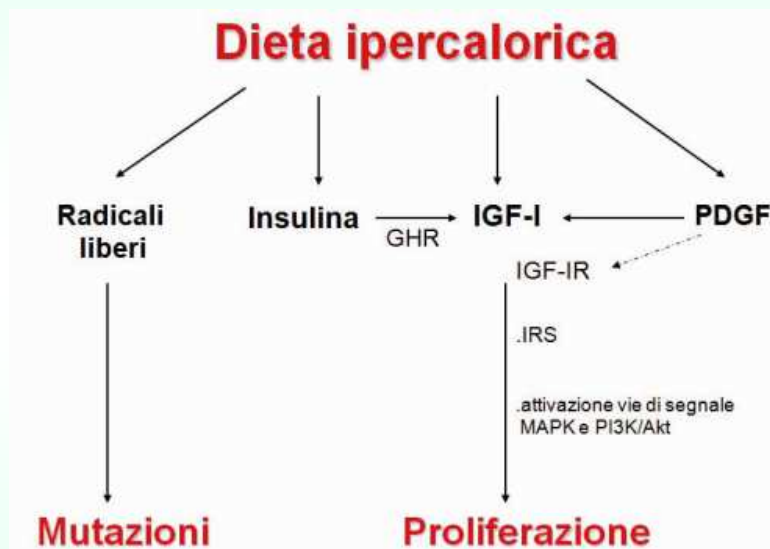
Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001;285:2486-2497.

Azione antitumorale diretta.



162

Azione antitumorale diretta.



163

Azione antitumorale diretta.

FITOCOMPOSTI ATTIVI SU IGF-I	
Piante	Composti attivi
Curcuma longa (o Turmeric)	Curcumin (diferuloilmetano)
Tè verde (Camellia sinensis)	EGCG (Epigallo-catechina-gallato)
Soia (Glycine max)	Genisteina
Pomodori, Cocomero	Licopene
Cardo mariano	Silimarina
Frutta, verdure crocifere, cipolla, camomilla	Apigenina
Succo di uva rossa (vino rosso)	Resveratrolo

164

Azione antitumorale diretta.

Linum usitatissimum



- inibizione dell'aromatasi che è l'enzima chiave richiesto per la sintesi di estradiolo (Brooks e Thompson, 2005);
- stimolazione della sintesi della proteina Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) e inibizione del legame con gli estrogeni che ne favorisce il metabolismo epatico (Hutchins, 2001);
- inibizione dell'enzima 5-alfa-reduttasi con riduzione dei livelli di DHT (Evans, 1995);
- inibizione degli enzimi tirosinochinasi che sono iperespressi nel carcinoma prostatico e partecipano alla crescita tumorale (Denis, 1999);
- inibizione dell'angiogenesi e promozione dell'apoptosi in modelli animali di carcinoma prostatico (Chen, 2007) per incremento della proteina proapoptotica Bax e riduzione di espressione della proteina antiapoptotica Bcl-2;
- azioni antiossidanti che contrastano l'ossidazione di LDL (Wang, 2008);
- incremento dell'espressione di adiponectina con effetti favorevoli sul metabolismo lipidico (Fukumitsu, 2008).

165

Azione antitumorale diretta.

I polifenoli dell'olio extravergine di oliva



I polifenoli isolati dall'olio extravergine di oliva inibiscono l'espressione della proteina Her-2/neu (erbB-2) che è correlata con carcinomi aggressivi della mammella.

L'olio di oliva inoltre esalta gli effetti inibitori sulla crescita tumorale dell'anticorpo monoclonale anti-Her-2, Trastuzumab (Herceptin TM), nel cancro della mammella (Menendez, 2009).

166

Nome comune: Boswellia

Nome scientifico:

Boswellia serrata

Famiglia: Burseraceae

Habitat:

Originaria delle regioni subtropicali dell'Africa, dell'Arabia Saudita e dell'India centrale.

Parte usata:

La resina che fuoriesce dopo l'incisione della corteccia.



167

The most potent Bas:

11-keto-beta- boswellic acid ([KBA](#))

3-acetyl-11-keto-beta-boswellic acid ([AKBA](#))

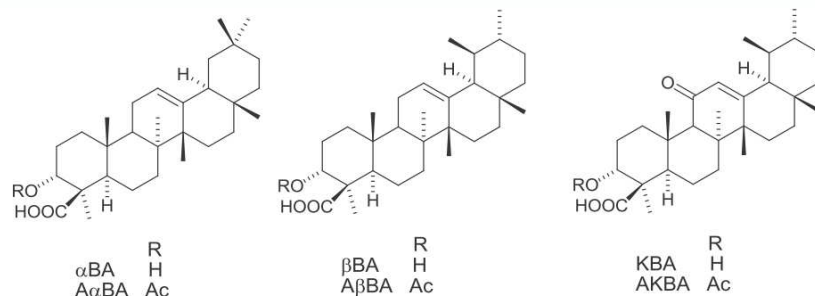


Fig. 1. Structures of boswellic acids.

168

Journal of Neuro-Oncology 46: 97–103, 2000.

Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option?

M. Winking, et al.

Comparing low and high dosage of EGR treatment **a significant difference in tumor volume was detected ($P < 0.05$)**. The proportion of apoptotic tumor cells in animals with high dose treatment was significantly larger than in the low dose (treatment) group ($P < 0.05$).

These data **demonstrate an influence of EGR in rat glioma growth** and might represent a new therapeutic option on glioma treatment in man in future. Further experimental work on human gliomas is needed to definitively answer this question.

169

Journal of Neuro-Oncology 46: 97–103, 2000.

Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option?

M. Winking, et al.

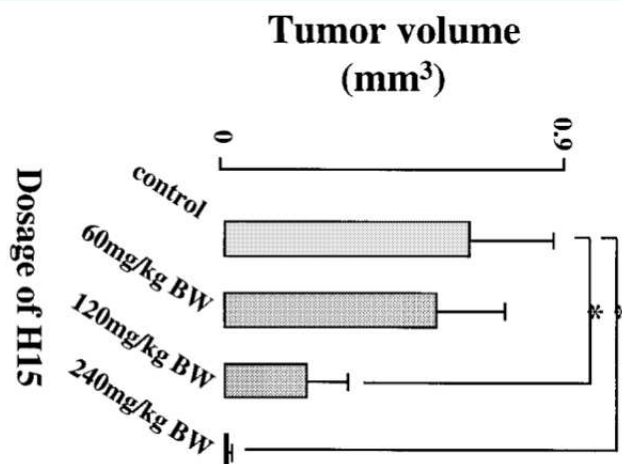


Figure 1. Volume of C6 glioma implanted in rat brain after 14 days of therapy. The oral EGR treatment using 3 different dosages was started immediately after tumor cell implantation. $n = 10$ for each subgroup. (* $P < 0.05$).

Journal of Neuro-Oncology 46: 97–103, 2000.

Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option?

M. Winking, et al.

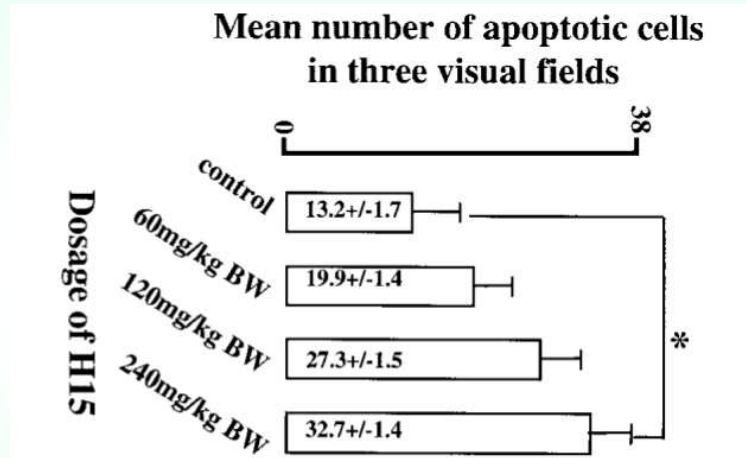


Figure 2. Number of apoptotic C6 glioma cells from 3 visual fields following an oral EGR treatment for 14 days. $n = 10$ for each subgroup. (* $P < 0.05$).

Acetyl-Keto-B-Boswellic Acid Induces Apoptosis through a death Receptor 5-Mediated Pathway in Prostate Cancer Cells

Min Lu et al. Cancer Res 2008; 68: (4)

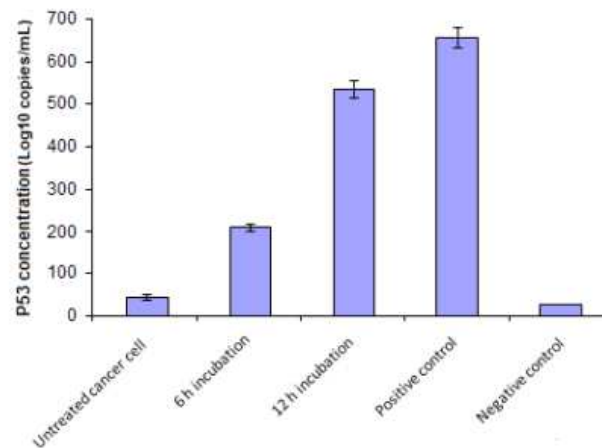
Acetyl-keto-B-boswellic acid (AKBA), a triterpenoid isolated from *Boswellia carterri* Birdw and *Boswellia serrata*, has been found to [inhibit tumor cell growth and to induce apoptosis](#).

AKBA-induced apoptosis was correlated with the activation of caspase-3 and caspase-8 as well as with poly(ADP)ribose polymerase (PARP) cleavage.

Effect of *Boswellia Thurifera* Gum Methanol Extract on Cytotoxicity and P53 Gene Expression in Human Breast Cancer Cell Line

Nasrin Yazdanpanahi^a, Mandana Behbahani^b and Afsaneh Yektaeian^a

Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2014), 13 (2): 719-724



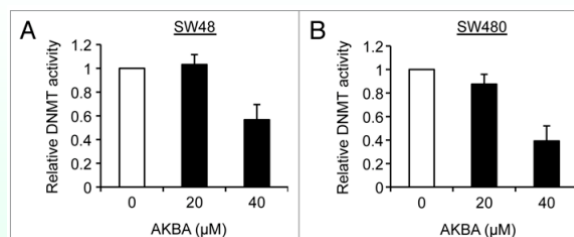
173

Boswellic acid induces epigenetic alterations by modulating DNA methylation in colorectal cancer cells

Yan Shen,^{1†} Masanobu Takahashi,^{1†} Hyang-Min Byun,² Alexander Link,³ Nupur Sharma,³ Francesc Balaguer,¹ Hon-Chiu E. Leung,³ C. Richard Boland³ and Ajay Goel^{1*}

Cancer Biology & Therapy 13:7, 542-552; May 2012

These results lend further support to the growing notion that the anticancer effect of boswellic acids in part may be due to its ability to demethylate and reactivate methylation-silenced tumor suppressor genes.



174

Boswellic acid exerts antitumor effects in colorectal cancer cells by modulating expression of the let-7 and miR-200 microRNA family

Masanobu Takahashi et al. *Carcinogenesis* vol.33 no.12 pp.2441–2449, 2012

AKBA-induced antitumor effects in CRC occur, at least partly through the [up-regulation of specific miRNA pathways](#).

Our data provide novel evidence that anticancer effects of boswellic acids are due in part to their [ability to regulate cellular epigenetic machinery](#) and further highlight the promise for this phytochemical in the preventative and therapeutic applications of CRC.

Furthermore, because the EMT phenotype itself may be associated with chemoresistance, it would be interesting [to determine if boswellic acids in combination with other conventional chemotherapeutic drugs](#) would exert synergistic effects in the treatment of CRC.



**UO Neurologia II - Neuroncologia
STUDI E PROTOCOLLI DI RICERCA
ATTIVATI**

“Studio prospettico randomizzato, controllato in doppio cieco sull’efficacia di Boswellia AKBA nell’edema cerebrale in pazienti affetti da glioblastoma di prima diagnosi”

l’estratto di resina di Boswellia Serrata è stato [combinato con solvente apotico e con fosfolipidi dalla soia](#) (complesso noto con il nome Boswellia Serrata Fitosoma AKBA) e si è notato che questa formulazione permette alla frazione di acido boswellico di essere assorbita più facilmente per via orale e di raggiungere una maggior concentrazione a livello cerebrale. La Boswellia Serrata nella formulazione AKBA utilizzata nel nostro studio presenta quindi [una biodisponibilità a livello cerebrale che è due volte maggiore rispetto alla forma libera \(H15\), in assenza di effetti collaterali](#).

Micoterapia



177

Micoterapia

PubMed [RSS](#) [Save search](#) [Advanced](#)

Summary Sort by Most Recent

Results: 1 to 20 of 13533 << First < Prev Page 1 of 677 Next > Last >>

- ☐ [Investigation of the Anti-Melanogenic and Antioxidant Characteristics of Eucalyptus camaldulensis Flower Essential Oil and Determination of Its Chemical Composition.](#)
Huang HC, Ho YC, Lim JM, Chang TY, Ho CL, Chang TM.
Int J Mol Sci. 2015 May 7;16(5):10470-90. doi: 10.3390/ijms160510470.
PMID: 25961954 [Free Article](#)
[Related citations](#)
- ☐ [Medicinal mushroom for prevention of disease of modern civilization.](#)
2. Qin DW, Gu Z, Guo JY.
Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:812725. doi: 10.1155/2015/812725. Epub 2015 Apr 19. No abstract available.
PMID: 25960758 [Free Article](#)
[Related citations](#)

178

Micoterapia

PubMed | mushroom cancer |
 RSS Save search Advanced

Summary 20 per page Sort by Most Recent Send to: ▼

Results: 1 to 20 of 1216 << First < Prev Page 1 of 61 Next > Last >>

☐ [Mushroom Extracts Induce Human Colon Cancer Cell \(COLO-205\) Death by Triggering the Mitochondrial Apoptosis Pathway and Go/G1-Phase Cell Cycle Arrest.](#)
 1. Arora S, Tandon S.
 Arch Iran Med. 2015 May;18(5):284-95. doi: 0151805/AIM.006.
 PMID: 25959910 [Free Article](#)
[Related citations](#)

☐ [Comparison of antioxidant and antiproliferation activities of polysaccharides from eight species of medicinal mushrooms.](#)
 2. Chen P, Yong Y, Gu Y, Wang Z, Zhang S, Lu L.
 Int J Med Mushrooms. 2015;17(3):287-95.
 PMID: 25954912
[Related citations](#)

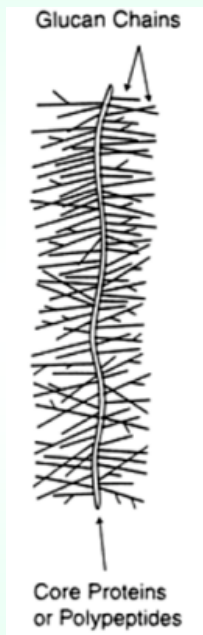
179

COMPOSIZIONE CHIMICA DEI FUNGHI

- Proteine 10-40%
- Carboidrati 3-21%
- Lipidi (acidi grassi liberi mono, di e trigliceridi, steroli, esteri degli steroli, fosfolipidi) 2-8%
- Fibre insolubili 3-35%
- Minerali specifici e dal substrato
- Vitamine
 - B1, B2, niacina, biotina
 - Vit.C
 - Vit D2 (Ergosteroli)
- Peculiare è il basso contenuto calorico



beta-glucani



Polisaccaridi in grado di offrire un più alto effetto immunomodulante sull'organismo.

L'attività dipende dal peso molecolare, dal grado di ramificazione e dalla conformazione della molecola.

Il massimo effetto antitumorale si è evidenziato nei beta-glucani con grado di ramificazione tra 0,20 e 0,33 e alto peso molecolare relativo.

181

Effetti Terapeutici dei Funghi Medicinali

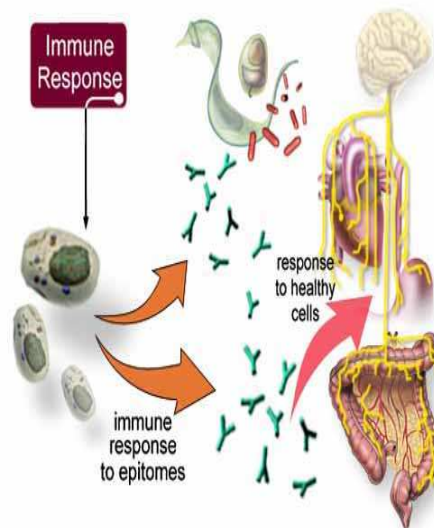
- Effetti anti Infiammatori
 - Elevato contenuto in Protoglucani e Polisaccaridi
- Effetti anti Ossidanti
 - Elevato contenuto in Ergotioneina
- Effetti Immunostimolanti
 - Elevato contenuto in β Glucani
- Effetti metabolici
 - Elevato contenuto in Fibre e Chitina
- Effetti Dimagranti
 - Scarso apporto calorico, alto apporto proteico
- Effetti anti Neoplastici
 - Elevato contenuto in acido Linoleico coniugato, potente inibitore dell'aromatasi, enzima coinvolto nella genesi e progressione del cancro al seno



182

FUNGHI E SISTEMA IMMUNITARIO

- Molti componenti chimici dei funghi si sono dimostrati capaci di attivare il sistema immunitario, sia nella sua componente innata che specifica.
- I funghi possono essere considerati degli induttori multicitochinici capaci di indurre espressione genetica di molte citochine e loro recettori



FUNGHI CON SPECIFICO EFFETTO ANTI NEOPLASTICO

- *Lentinus edodes*
- *Grifola frondosa*
- *Coriolus versicolor*
- *Ganoderma lucidum*
- *Agaricus Blazei Murri*

Azione antitumorale diretta.***Ganoderma lucidum*****Anti-cancer activities of *Ganoderma lucidum*: active ingredients and pathways**

Chi H.J. Kao¹, Amalini C. Jesuthasan¹, Karen S. Bishop², Marcus P. Glucina³, and Lynnette R. Ferguson^{1,2,4}

¹Discipline of Nutrition, FM&HS, University of Auckland, Auckland 1142, New Zealand;

²Auckland Cancer Society Research Centre, FM&HS, University of Auckland, Auckland 1142, New Zealand; ³Great Navy Ltd, Manuwera, Auckland, New Zealand; ⁴Nutrigenomics New Zealand, University of Auckland, Auckland 1142, New Zealand

Functional Foods in Health and Disease 2013; 3(2):48-65

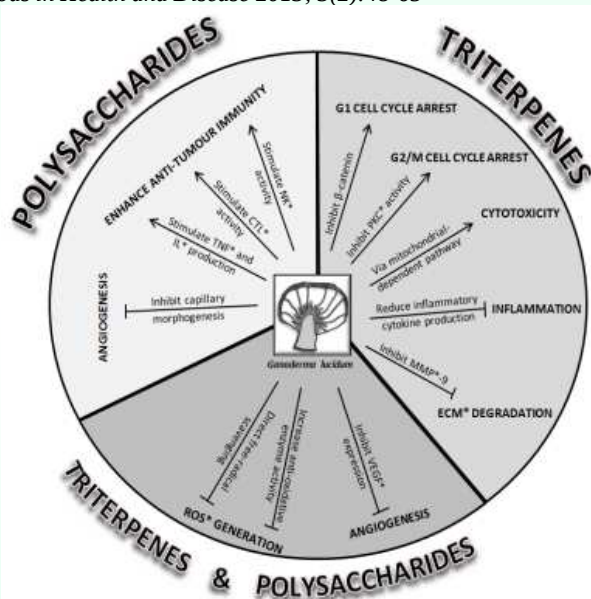
We have found five potential mechanisms which are associated with the anti-cancer activities of Ganoderma triterpenes and three potential mechanisms for Ganoderma polysaccharides.

In addition, *G. lucidum* has been used in combination with known anti-cancer agents to improve the anti-cancer efficacies.

185

Azione antitumorale diretta.***Ganoderma lucidum***

Functional Foods in Health and Disease 2013; 3(2):48-65



186

Ganoderma lucidum

Ganoderma lucidum contiene:

- Sali minerali: Ferro, Zinco, Rame, Manganese, Magnesio, Potassio, Calcio, [Germanio](#);
- Vitamine B in particolare folina;
- 17 aminoacidi tra cui tutti gli essenziali;
- Polisaccaridi costituiti da: glucosio, galattosio, mannosio con tracce di xilosio e fucosio;
- Steroli precursori ormonali;
- Sostanze ad attività anti istaminica;
- Adenosina;
- Triterpeni:
 - Acido Lucidenico;
 - Acido Ganodermico; - Acido Genolucido.

187

GERMANIO ORGANICO: proprietà.

effetti benefici:

aumento di interferone gamma,
 attivazione di macrofagi,
 cellule natural killer e granulociti,
 aumento di emoglobina,
 diminuzioni dei leucociti,
 migliorata attività immunomodulatoria dei linfociti B e T, fattori chemiotattici.

188

Coriolus versicolor

Coriolus versicolor (sinonimo di **Trametes versicolor**) è un fungo della classe Basidiomyceti.

È noto con il nome giapponese di Kewaratake, o quello cinese Yun Zhi.

Attività biologiche

Il **polisaccaride-K (PSK)**, estratto da Coriolus, è un farmaco utilizzato in Giappone per il trattamento del cancro. Quando è usato come coadiuvante, il PSK sembra migliorare il tasso di sopravvivenza dei pazienti con **tumori gastrico e coloretale**. Altri estratti di Coriolus, come il polisaccaride-peptide (PSP) e il VPS, sono disponibili come integratori alimentari.

189

Coriolus versicolor

Polysaccharide K suppresses angiogenesis in colon cancer cells

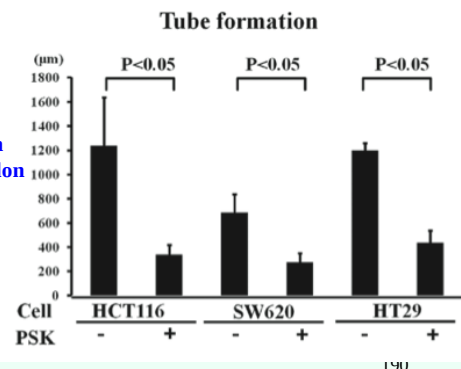
YOSHIKI SATOH, TAKANORI GOI, TOSHIYUKI NAKAZAWA, YOUHEI KIMURA,
YASUO HIRONO, KANJI KATAYAMA and AKIO YAMAGUCHI

First Department of Surgery, University of Fukui, Yoshida-gun, Fukui, Japan

EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 4: 370-374, 2012

Tube formation in colon cancer cell lines treated with or without PSK.

Elongation was therefore significantly less than that observed in the medium of non-treated colon cancer cell lines.



Coriolus versicolor

Trametes, in tutto il territorio europeo, non è da considerarsi un ingrediente per integratori alimentari bensì un "**novel food**" .

191

GRIFOLA FRONDOSA – MAITAKE

Non molto diffuso, che cresce sotto gli alberi di castagno; è chiamato "**Re dei funghi**", "fungo ballerino" e anche "Gallina di bosco" per via del suo carpoforo ramificato a cappelli sovrapposti di colore bruno-grigiastro con margine ondulato.



192

GRIFOLA FRONDOSA – MAITAKE

Contiene .:

Minerali.:

Potassio,

Ferro,

Magnesio

Aminoacidi

Vitamina B1, B2 e B3

Un precursore della vit . D2

Una potente miscela di beta-glucani ad alto peso molecolare ma ben assorbibile per bocca

193

GRIFOLA FRONDOSA – MAITAKE

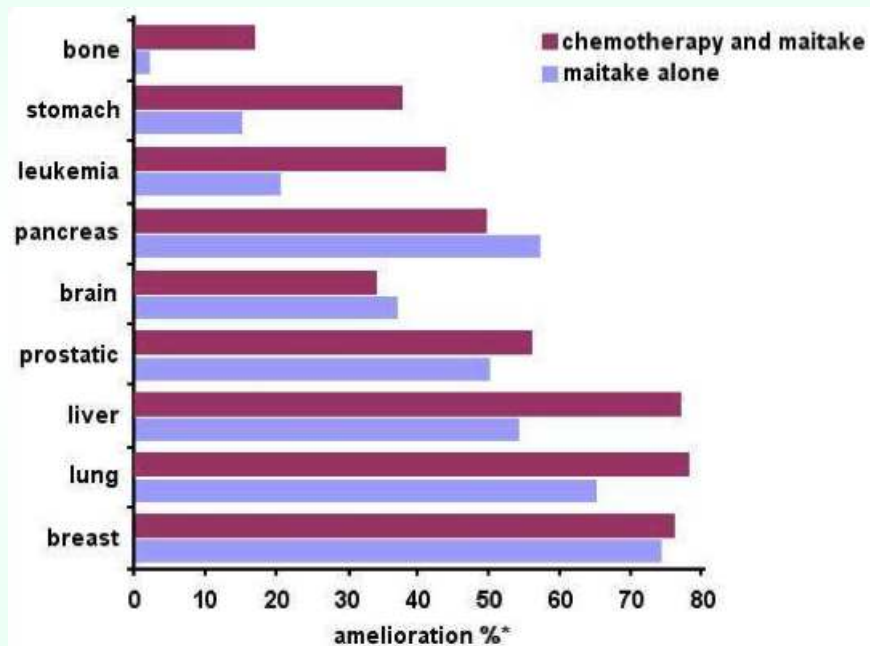
Possibili meccanismi di azione:

Attivazione delle varie cellule effettrici, come macrofagi, cellule Natural Killer, cellule T, così come l'interleuchina-1 e anioni superossido.

La frazione D-Maitake ha dimostrato attività antitumorale

sovraregolando l'espressione di un gene proapoptotico, BAK-1 .

194

GRIFOLA FRONDOSA**shiitake (*Lentinula edodes*)**

Lo shiitake (*Lentinula edodes*) è un fungo Basidiomicete appartenente alla [famiglia delle Tricholomataceae](#), è commestibile e molto ricercato per i suoi effetti terapeutici, soprattutto sul sistema immunitario.



196

shiitake (*Lentinula edodes*)

Il fungo contiene amminoacidi essenziali quali Isoleucina, Leucina, Lisina, Metionina, Fenilalanina, Trionina e Valina. Le frazioni minerali sono costituite per il 97-98% da potassio, fosforo, calcio e magnesio.

Altri importanti costituenti sono le vitamine del gruppo B, come Tiamina, Riboflavina, Niacina; terpenoidi; steroidi; fenoli e nucleotidi.

I principi attivi comprendono il polisaccaride lentinano (1-3) β -D-glucano, l'aminoacido non proteico eritadenina e un composto ciclico solforato: la lentionina, parzialmente responsabile del sapore del fungo

197

shiitake (*Lentinula edodes*): proprietà.

Il lentinano ha proprietà immunostimolanti – immunomodulanti ed agisce riequilibrando e rafforzando l'attività del sistema immunitario, infatti, è in grado di sollecitare i macrofagi, i linfociti T e le cellule Natural Killer, deputati a riconoscere e distruggere elementi potenzialmente dannosi per l'organismo.

198

Agaricus Blazei Murril

Originario del Brasile, è un fungo commestibile tra i più utilizzati in micoterapia. Fu chiamato inizialmente “Fungo di Piedade”, dal nome del villaggio in Brasile (provincia di San Paolo) dove la popolazione locale, che lo usava ampiamente nella dieta, era molto resistente e sana.

Nella medicina tradizionale è utilizzato per trattare il diabete, l'arteriosclerosi, l'epatite, iperlipidemia, dermatiti e diverse neoplasie.

I polisaccaridi e le molecole anti-angiogeniche presenti in Agaricus, sono i composti ritenuti responsabili per le sue proprietà antitumorali.

199

Agaricus Blazei Murril

Costituenti

Polisaccaridi: beta-1,6-D-glucano

Steroli: ergosterolo

Acido linoleico

Lipidi

Composti anti-angiogenici: sodio piroglutammato (A-1) e A-2

200

Agaricus Blazei Murril

Altri studi hanno dimostrato che i polisaccaridi presenti nell'estratto di Agaricus, hanno causato [l'attivazione dei macrofagi e delle cellule natural killer](#) e indotto attività citotossica dei linfociti T in topi portatori di tumore, mediata attraverso [l'espressione di IFN-gamma e IL-12](#).

L'[agaritina](#), un composto contenente idrazina, ha mostrato attività antitumorale verso cellule leucemiche U937 mediata attraverso l'apoptosi.

201

Agaricus Blazei Murril

Interazioni erbe-farmaci

Substrati del citocromo P450: Agaricus [inibisce il CYP3A4](#) e può influenzare la concentrazione intra-cellulare dei farmaci metabolizzati da questo enzima.

Può abbassare il livello di glucosio nel sangue.
Può causare un aumento degli enzimi epatici

202

FITOTERAPIA: prospettive in ambito oncologico

Agenda:

- Base di principi attivi in CHEMIOTERAPIA
- Terapia di sostegno al trattamento specifico
 - Induzione di immunocompetenza
 - Azione sinergica ai trattamenti specifici
 - Azione antitumorale diretta.
- Peculiarità metodologiche e cliniche

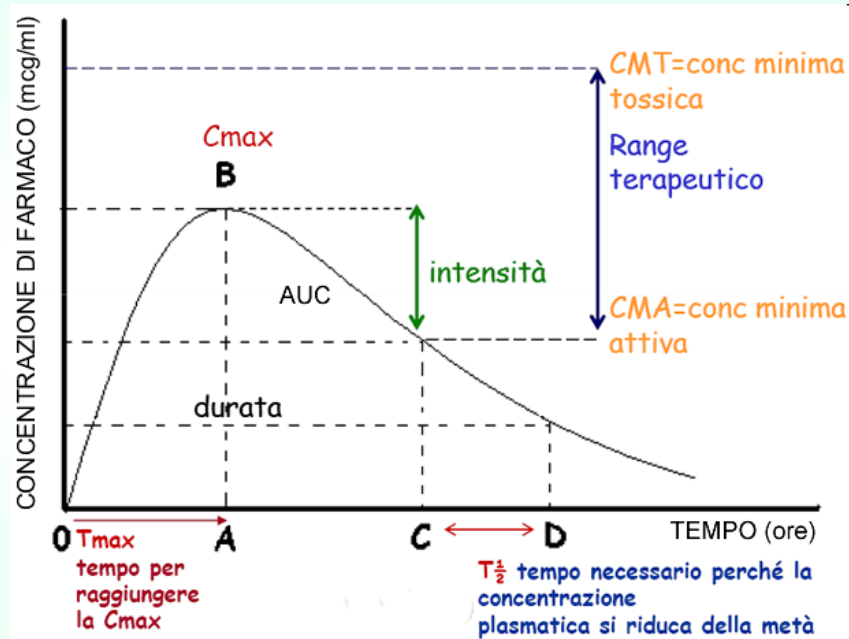


203

Peculiarità metodologiche e cliniche

204

COME AGISCE IL FARMACO ?

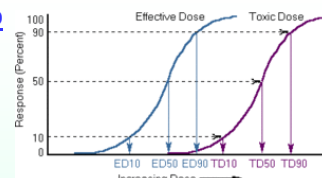


CONCETTO DI DOSE INTENSITY (DOSE MASSIMA)

La massima dose di farmaco che l'organismo può sopportare con effetti collaterali accettabili.

Questo tipo di approccio è efficace in molti tumori ed anche nei linfomi aggressivi.

Riducendo la dose intensity si è osservata una riduzione sia delle possibilità di cura che di sopravvivenza a lungo termine; è importante che i pazienti sappiano che ridurre il dosaggio dei farmaci per ridurre gli effetti collaterali a breve termine, può risultare dannoso a lungo termine, alcuni effetti collaterali sono spiacevoli ma sopportabili, altri possono essere gravi ma prevedibili e trattabili: è molto importante quindi che i protocolli terapeutici non vengano modificati per quanto possibile.



206



INTERAZIONI FARMACOLOGICHE



207

DEFINIZIONE

Un' interazione farmacologica si verifica ogni qual volta un farmaco, un alimento o un'altra sostanza interagisce con il farmaco che si sta somministrando al paziente, riducendone l'efficacia - il farmaco diviene inattivo - , aumentandola - il farmaco risulta tossico - , o anche mantenendone inalterata l'attività terapeutica

208

TRE DIVERSE TIPOLOGIE DI INTERAZIONE:

Fisico/chimiche : precipitazione, inattivazione, sequestro o neutralizzazione.

Farmacocinetiche : induzione/inibizione del metabolismo

Farmacodinamiche:
agonismo/antagonismo

209



INTERAZIONI FISICO/CHIMICHE

Uncaria Tomentosa (immunostimolante, antiinfiammatoria, antivirale) → inibisce l'assimilazione del Fe⁺⁺

Mucillagini di Psillio (antiinfiammatorio sulle mucose, lassativo naturale) → ostacolano l'assorbimento di tutti i farmaci

Tarassaco (proprietà depurative, attiva gli organi emuntori, favorisce il drenaggio, attiva il sistema immunitario, ha proprietà epatoprotettive) → altera l'attività degli antibiotici *chinolonici*

210

INTERAZIONI FISICO/CHIMICHE: CITOCROMI

I citocromi P-450 sono **enzimi ubiquitari**: si trovano in animali, piante, batteri, funghi. Ogni organismo possiede un ampio spettro di citocromi P450, **classificati in base al grado di omologia della sequenza amminoacidica**.

Il singolo enzima è così denominato:

CYP + numero + lettera maiuscola + numero

Es. CYP1A1

Numero: denota la famiglia; formata da enzimi la cui sequenza amminoacidica è omologa almeno del 40% circa;

lettera maiuscola: indica la sub-famiglia (formata da enzimi con almeno il 55% di omologia di sequenza amminoacidica. Cit P-450 della stessa subfamiglia possono avere omologia di sequenza anche del 97%).

numero: denota il singolo enzima di quella famiglia.

Es. CYP1A1: cit P450 n° 1 della subfamiglia A nella famiglia 1.

211

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE:

Inibizione di citocromi:

AUMENTO di BIODISPONIBILITA'

Induzione di citocromi:

RIDUZIONE di BIODISPONIBILITA'

212

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE: IPERICO (*Hypericum Perforatum*)



Utilizzato nella cura della depressione lieve

Riduce i livelli plasmatici degli inibitori delle proteasi HIV (nfinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) e degli inibitori non nucleosidici delle transcriptasi HIV (efavirenz, nevirapina) → riduzione attività HIV-soppressiva

riduce l'effetto degli antitumorali etoposide ed amsacrina per interferenza con la *topoisomerasi II* ed aumento della *clearance epatica* dei due farmaci.

riduce i livelli ematici della ciclosporina

riduce l'attività del warfarin , contraccettivi orali, teofillina, digossina l'attività anticonvulsivante di fenobarbital, fenitoina e carbamazepina

aumenta l'attività degli antidepressivi (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina)

aumenta effetti serotoninergici dei triptani (sumatripan, zolmitriptan...)

213

ECHINACEA

Agisce sui linfociti T → aumento dell'attività immunostimolante).



Azioni aspecifiche → aumento della fagocitosi dei globuli bianchi, della differenziazione dei globuli bianchi immaturi in globuli bianchi maturi, della produzione e dell'attività dei *macrofagi* e della produzione di *interferone* e di *interleukine*.

Induce il CYP3A4 epatico che metabolizza più velocemente la teofillina → riduzione effetto antiasmatico

Inibisce il CYP2D6



Inibisce il CYP3A4 intestinale potenziando l'effetto di farmaci come steroidi anabolizzanti, amiodarone, metotrexate e ketoconazolo.

Se usata in dosi eccessive e per periodi lunghi può dare epatossicità

UNCARIA TORMENTOSA



Potenzia l'attività delle cellule natural killer (NK) e dei linfociti T citotossici → effetto simile a quello di alcuni interferoni umani.

Contiene inibitori del CYP3A4 → può aumentare la biodisponibilità di numerosi farmaci



Aumenta la biodisponibilità delle benzodiazepine, dei Ca-antagonisti (felodipina, nifedipina), delle statine (simvastatina, pravastatina).

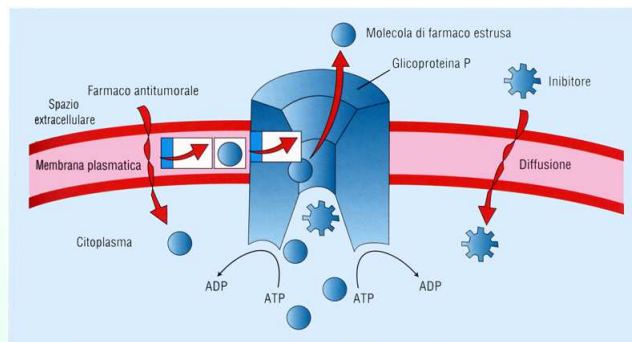
215

Effetto di alcune sostanze vegetali su varie isoforme di CYP 450 (Zhou et al, *Drug Met Rev* 2003;35:35-98)

Isoforma del CYP	Sostanza	Effetto	Sistema
CYP1A1/2	Aglio: diallilsolfuro, diallildisolfuro	Induzione	<i>In vivo</i>
	Piperina	Induzione	<i>In vivo</i>
	Flavonoidi (quercetina, galangina, diosmetina, tangeretina, apigenina, flavone)	Induzione	<i>In vivo</i>
	α-Ederina	Inibizione	<i>In vitro</i>
	Acido oleanolico	Inibizione	<i>In vivo</i>
	Thè verde o nero	Induzione	<i>In vivo</i>
	Rutacarpina	Induzione	<i>In vivo</i>
	Emodina	Induzione	<i>In vitro</i>
CYP2A	Acido oleanolico	Inibizione	<i>In vivo</i>
CYP1B1	Emodina	Induzione	<i>In vitro</i>
CYP2B1/2	Aglio: diallilsolfuro, diallildisolfuro	Induzione	<i>In vivo</i>
	Piperina	Induzione	<i>In vivo</i>
	Flavonoidi (flavanone, flavone, tangeretina)	Induzione	<i>In vivo</i>
	α-Ederina	Inibizione	<i>In vitro</i>
CYP2B6	Iperico estratto metanolico, iperforina	Induzione	<i>In vitro</i>
CYP2E1	Aglio: diallilsolfuro, diallildisolfuro, allilmetilsolfuro	Inibizione	<i>In vivo</i>
	Piperina	Induzione	<i>In vivo</i>
	Acido oleanolico	Inibizione	<i>In vivo</i>
CYP3A4	Iperico estratto metanolico, iperforina	Induzione	<i>In vitro</i>
	Aglio: diallilsolfuro, diallildisolfuro, dialliltrisolfuro	Induzione	<i>In vivo</i>
	Liquirizia estratto, glicirizina	Induzione	<i>In vivo</i>

La P-gp (glicoproteina P)

La P-glicoproteina 1 (glicoproteina di permeabilità, abbreviata P-gp o Pgp) anche nota come proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) o ATP-binding cassette sotto-famiglia B membro 1 (ABCB1) o cluster di differenziazione 243 (CD243) è una glicoproteina di membrana con funzione di pompa la cui attività nota sembra essere quella di estrarre dal citoplasma sostanze anfipatiche neutre o debolmente basiche penetrate nella cellula. Consuma ATP. È un trasportatore ABC codificato nell'uomo dal gene ABCB1.



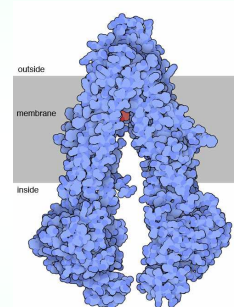
217

Rappresentazione schematica dell'attività della P-glicoproteina per l'estruzione di chemioterapici.

La P-gp (glicoproteina P)

La Pgp è distribuita in modo estensivo ed espressa da neuroni, astrociti, cellule endoteliali, placenta, trofoblasto, ovaie, testicoli e cellule tumorali, enterociti (riduce l'assorbimento di sostanza tossiche), epatociti, cellule tubulari renali.

La p-glicoproteina svolge quindi una funzione di barriera funzionale tra questi tessuti e il sangue. Svolge un importante ruolo protettivo di distretti "nobili" come il sistema nervoso centrale (contribuisce alla formazione della barriera ematoencefalica), feto e gonadi.



218

Substrati della P-gp

Antitumorali	Irinotecan, antracicline, taxolo, alcaloidi della vinca, epipodofillotossina
Cardiovascolari	Digossina, chinidina, simvastatina, pravastatina
Immunosoppressori	Ciclosporina
Antibiotici	Eritromicina, actinomicina D
Steroidi	Cortisolo, aldosterone, desametasone
Citochine	IL-2, IL-4, IFN- γ
Antistaminici	Fexofenadina, terfenadina
Anti-HIV	Saquinavir, indinavir, ritonavir
Anestetici locali	Lidocaina
219	
Zhou et al., <i>Drug Met Rev</i> 2004;36(1):57-104; Morris and Zhang, <i>Life Sci</i> 2006;78:2116-30; Pal and Mitra, <i>Life Sci</i> 2006;78:2131-45	

Interazioni osservate tra sostanze vegetali e substrati noti della glicoproteina P (da Zhou et al. *Drug Metab Rev* 2004; 36:57-104)

Sostanza vegetale	Substrato della P-gp	Effetto
Biancospino	Digossina	Riduzione, non significativa, dei livelli ematici e dell'assorbimento del farmaco
Aglio	Saquinavir	Riduzione dei livelli ematici del farmaco
Succo di pompelmo	Ciclosporina	Aumento dei livelli ematici del farmaco
	Diltiazem	Aumento, non significativo, dei livelli ematici del farmaco
	Fexofenadina	Aumento dei livelli ematici e riduzione della clearance del farmaco
	Nicardipina	Aumento dei livelli ematici del farmaco
	Terfenadina	Aumento dei livelli ematici del farmaco, aumento dell'intervallo QT
	Saquinavir	Via orale: aumento dei livelli ematici del farmaco; i.v.: nessuna variazione dei livelli ematici
	Verapamil	Aumento dei livelli ematici del farmaco
Cardo mariano	Indinavir	Riduzione, non significativa, dei livelli ematici del farmaco
Piperina	Fenitoina	Aumento dei livelli ematici del farmaco
	Rifampina	Aumento dei livelli ematici del farmaco
Vino rosso	Ciclosporina	Aumento della clearance e riduzione dei livelli ematici del farmaco
Iperico	Ciclosporina	Riduzione dei livelli ematici del farmaco
	Digossina	Riduzione dei livelli ematici del farmaco
	Fexofenadina	Riduzione dei livelli ematici e aumento della clearance del farmaco
	Indinavir	Riduzione dei livelli ematici del farmaco
	Irinotecan	Riduzione dei livelli ematici del metabolita SN-38
220		

SUCCO DI POMPELMO



Aumenta la biodisponibilità delle benzodiazepine, antivirali, Ca-antagonisti e Statine

altri farmaci che interagiscono con il pompelmo: alfa e beta adrenergici (*carvedilolo*), inibitori della 5-alfa-reduttasi (*finasteride*), antelmintici (*albendazolo*), antibiotici (*claritromicina*, *eritromicina*), anticoagulanti (*warfarin*), antiepilettici (*carbamazepina*), antimicotici (*itraconazolo*), antistaminici (*fexofenadina*), statine (*atorvastatina*, *fluvastatina*, *lovastatina*, *simvastatina*), antineoplastici (*etoposide*, *vincristina*, *vinblastina*), antagonisti dei recettori per gli estrogeni (*tamoxifene*), alchilanti (*ciclofosfamide*, *ifosfamide*), antitussivi (*destrometorfano*), antivirali (*indinavir*, *nelfinavir*, *saquinavir*, *ritonavir*, *amprenavir*), ansiolitici (*alprazolam*, *buspirone*), calcio antagonisti (*diltiazem*, *felodipina*, *nicardipina*, *nifedipina*, *nimodipina*), inibitori della 5-fosfodiesterasi impiegati nelle disfunzioni erettili (*sildenafil*, *taladafil*), sedativi (*triazolam*), immunosoppressori (*ciclosporina*, *tacrolimus*), oppioidi (*fentanil*), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*fluvoxamina*, *sertralina*), xantine (*teofillina*), ormoni (*estradiolo*, *metilprednisolone*, *progesterone*, *testosterone*)

Il succo di pompelmo inibisce il metabolismo delle statine fino a raggiungere livelli plasmatici tossici esponendo seriamente il paziente al rischio d'esacerbazione degli effetti collaterali quali la rhabdmiolisi (stanchezza, febbre e dolori muscolari). La pravastatina non ha invece interazioni significative.

221

PRINCIPALI DROGHE VEGETALI CHE CAUSANO INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

IPERICO: warfarin, digossina, antidepressivi, ansiolitici, ormoni sessuali, antivirali, immunosoppressori, antitumorali, anestetici, teofillina

GINKGO: warfarin, calcio antagonisti, antinfiammatori, antidepressivi, salicilati

AGLIO: warfarin, ACE inibitori, antivirali, antiinfiammatori

GINSENG: warfarin, antiipiastrinici, antidepressivi, antiepilettici

222



<http://www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza/>

223

CONCLUSIONI:
FITOTERAPIA in ONCOLOGIA
le realtà e le prospettive:

OK!!



224

GRAZIE PER L'ATTENZIONE !

dr. Imperatori Luca

ONCOLOGO MEDICO
esperto in

FITOTERAPIA
OMEOPATIA
OMOTOSSICOLOGIA e MEDICINE INTEGRATE

Clicca "MI PIACE" su:

 **CONOSCERE LA MEDICINA NATURALE**

dottimperatoriluca@mail.com

225

