

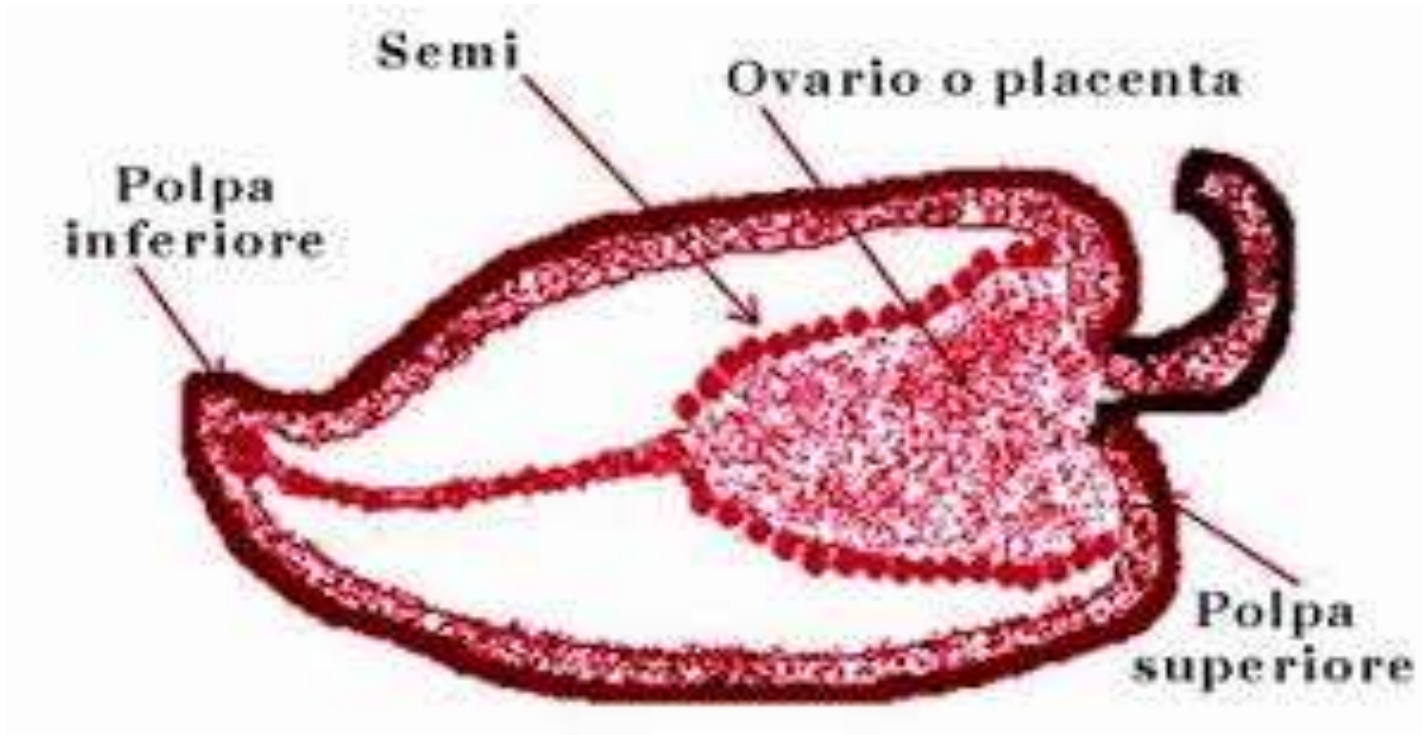
Peperoncino

questo s...conosciuto

MUSE 19 IX 2018

Gianni Ambrosini





- Il Cancro nonostante i progressi relativi alle diagnosi e alle cure sempre più innovative, resta la Seconda causa di morte nel mondo dopo le malattie cardiovascolari.

- La tumorigenesi è un processo a più stadi che si sviluppa in un lungo periodo di tempo
- Le cellule tumorali acquisiscono delle caratteristiche che le rendono resistenti ai normali processi di controllo dell'organismo
- Il cancro progredisce grazie ad una serie di alterazioni genetiche che generano molecole target peculiari

- Le caratteristiche biologiche delle neoplasie hanno dimostrato di risentire delle modifiche ambientali personali in termini di prevenzione e trattamento
- Il 35% dei tumori potrebbero essere prevenuto con il solo cambio della abitudini alimentari e dello stile di vita
- Il consumo individuale di frutta e verdura riduce drammaticamente il rischio di ammalarsi

- Esistono evidenze scientifiche consolidate che alcuni composti chimici della frutta e della verdura e dei vegetali in genere possiedono delle proprietà antitumorali
- La chemio-prevenzione operata da questi composti si manifesta sia in termini di inibizione della crescita tumorale che della progressione e del processo metastastico.

# Studio EPIC

(European Prospective Investigation Into Cancer  
e Nutrition )

- Durata dello studio dal 1993 al 2008
- Stile di vita
- Ambiente
- Fattori genetici



# Raccomandazioni WCRF

World Cancer Research Fund International

- Snelli per tutta la vita
- Fisicamente attivi tutti i giorni
- Limitare cibi ad alta densità calorica evitare le bevande zuccherate
- Basare alimentazione su cibi di provenienza vegetale (400gr frutta e verdura)
- Limitare il consumo di carni rosse e conservate
- Limitare le bevande alcoliche

# Raccomandazioni WCRF

World Cancer Research Fund International

- . Limitare il consumo di sale (5 gr /die)  
e di cibi conservati sotto sale
- . Evitare i cibi contaminati da muffe
- . Fare attenzione agli **additivi** alimentari
- . Assicurarsi un apporto sufficiente di nutrienti
- . Il supplementi vitaminico non serve

# I composti fitochimici

Capsaicina

N-(4-idrossi-3-metossibenzil)-8-metil-6-nonenamide

derivato omovanilico del peperoncino

Analgesico

Antiossidante

Antinfiammatorio

Anti-obesità

# Capsaicina    Studi sperimentali

- Carcinogenesi - co-carcinogeno
- 
- Chemioprevenzione - fattore dietetico
- 
- Chemioterapico

Functional Foods Research Group, University  
of Southern Queensland, Toowoomba QLD  
4350, Australia.  
[Sunil.Panchal@usq.edu.au](mailto:Sunil.Panchal@usq.edu.au)

Department of Nutrition, Tenshi College, Sapporo,  
Japan                      Saito@tenshi.ac.jp

human BAT may be inducible,  
a prolonged ingestion of capsinoids  
would recruit active BAT and thereby  
increase energy expenditure and decrease  
body fat. ... BAT is a promising target for  
combating obesity and related metabolic  
disorders in humans.

A single oral ingestion of capsinoids increases energy expenditure in human individuals with metabolically active BAT, but not those without it, indicating that capsinoids activate BAT and thereby increase energy expenditure. This finding gave a rational explanation for discrepant results of the effects of capsinoids in the previous studies. Human BAT may be largely composed of inducible 'beige' adipocytes more than typical brown adipocytes because its gene expression patterns are similar to beige cells isolated from murine white fat depots. In fact, preadipocytes isolated from supraclavicular fat deposits - where BAT is often detected - are capable of differentiating into brown-like adipocytes in vitro, providing evidence of inducible brown adipogenesis in adult humans.

Division of Hematology/Oncology, Cedars-Sinai Medical Center, UCLA  
School of Medicine, Los Angeles, CA 90048, USA.

Nils.Thoennissen@cshs.org

- Capsaicin (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide) is an ingredient of chili peppers with inhibitory effects against cancer cells of different origin.
- We examined the activity of capsaicin on breast cancer cells in vitro and in vivo.
- The drug potently inhibited growth of ER-positive (MCF-7, T47D, BT-474) and ER-negative (SKBR-3, MDA-MB231) breast cancer cell lines, which was associated with G(0)/G(1) cell-cycle arrest, increased levels of apoptosis and reduced protein expression of human epidermal growth factor receptor (EGFR), HER-2, activated extracellular-regulated kinase (ERK) and cyclin D1.



Division of Hematology/Oncology, Cedars-Sinai Medical Center,  
UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA 90048, USA.

Nils.Thoennissen@cshs.org

- . In contrast, cell-cycle regulator p27(KIP1), caspase activity as well as poly-ADP ribose polymerase (PARP) cleavage were increased.
- Notably, capsaicin blocked breast cancer cell migration in vitro and decreased by 50% the size of MDA-MB231 breast cancer tumors growing orthotopically in immunodeficient mice without noticeable drug side effects.
- in vivo activation of ERK was clearly decreased, as well as expression of HER-2 and cyclin D1, whereas caspase activity and PARP cleavage products were increased in tumors of drug-treated mice.
- Besides, capsaicin potently inhibited the development of pre-neoplastic breast lesions by up to 80% without evidence of toxicity.

# Apoptosi

- La Capsaicina interagisce con i recettori mitocondriali intrinseci ed estrinseci dell'apoptosi tramite una caspasi che danneggia il potenziale di membrana e porta al rilascio del citocromo C.
- P53 gene soppressore spesso mutato nel cancro. La Capsaicina induce una fosforilazione della P53 responsabile dell'inizio dell'apoptosi
- De-regulation della B-catenina

Division of Hematology/Oncology, Cedars-Sinai Medical Center,  
UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA 90048, USA.

Nils.Thoennissen@cshs.org

- Our data indicate that capsaicin is a novel modulator of the EGFR/HER-2 pathway in both ER-positive and -negative breast cancer cells with a potential role in the treatment and prevention of human breast cancer.

Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Changhua, Christian Hospital, 135 Nanshao St,

- We found that treatment of KB cells with capsaicin significantly reduced cell proliferation/viability and induced cell death in a dose-dependent manner compared with that in the untreated control.
- Cell cycle analysis indicated that exposure of KB cells to capsaicin resulted in cell cycle arrest at G2/M phase.
- Capsaicin-induced growth inhibition of KB cells appeared to be associated with induction of apoptosis.
- Moreover, capsaicin induced disruption of the mitochondrial membrane potential as well as activation of caspase 9, 3 and poly-(ADP-ribose) polymerase in KB cells.

Seong-Ho Lee, Department of Nutrition and Food Science, University of Maryland, College Park, MD, 20742, U.S.A.

- Capsaicin has been shown to induce apoptosis in many different types of cancer cell lines including pancreatic
- colonic
- prostatic
- liver
- esophageal
- bladder , skin
- leukemia , lung ,
- endothelial cells ,
- while leaving normal cells unharmed
- A recent review by Bley *et al.* noted that Capsaicin appears to induce apoptosis in over 40 distinct cancer cell lines .

*Summary of proposed anticancer mechanisms for capsaicin  
in various types of cancer*

**Apoptosis**

Colon, lung

*Stabilizes p53 via modulation of p53 ubiquitination and acetylation*

Bladder, glioma

TRPV1-dependent.

Stomach, lung TRPV6-dependent.

Colon Reduces  $\beta$ -catenin and TCF4 expression, and their interaction

Colon Increases proapoptotic NAG1 expression

Nasopharynx Induces ER stress through

## **Cell cycle**

Colon, bladder Inhibits CDK2, CDK4 and CDK6 and induces cell-cycle arrest

Breast Insensitizes EGFR/HER2 and enhances

Prostate Downregulates androgen receptor by restoring miR44

Stomach Downregulates tumor-associated NADH oxidase

## **Angiogenesis**

Lung, myeloma

Increases HIF1 $\alpha$  degradation and reduces VEGF

## **Metastasis**

Colon, bile, bladder Inhibits MMPs and EMT

Melanoma Inhibits PI3K/AKT/RAC1 signal pathway  
and cell invasion

Breast CSC Inhibits NOTCH pathway





# Capsaicina meccanismi anticancro

Apoptosi

Antiangiogenesi

Ciclo cellulare

Antimetastatico

Attività sinergica con altri composti

# Apoptosi

- E' una barriera contro lo sviluppo del cancro e la perdita dell'apoptosi è un indice di malignità
- Il cancro sviluppa la resistenza all'apoptosi
- La capsaicina induce l'apoptosi in molte linee cellulari di colon, pancreas, vescica, prostata, polmone, esofago e di leucemia
- Revisione di Bley Capsaicina  
attiva in oltre 40 linee di cellule cancerogene



# Capsaicina ciclo cellulare

- Il ciclo cellulare ha delle fasi dinamiche che garantiscono l'integrità cellulare.
- Il DNA si replica se si verifica un danno.
- Se il meccanismo si altera c'è il rischio di tumore
- Kinasi ciclino dipendente (CDKs)
- Nei tumori il meccanismo è molto alterato la Capsaicina lo blocca con arresto del ciclo in G1  
G2

# Capsaicina ciclo cellulare

- Modulatore dell'EGFR del T. mammario
- Soppressore dei recettori Estrogenici positivi e negativi nelle cellule del T. mammario
- Si comporta come un farmaco antiandrogenico nei riguardi del T. prostatico
- Riduce con meccanismo dose dipendente la ciclina D1 delle cellule tumorali del colon
- Effetti divergenti su NADH ossidasi del cancro gastrico



# Capsaicina angiogenesi


- Sopprime la proliferazione indotta da VEGF, la migrazione cellulare e la formazione dei tubuli
- Degrada il fattore di ipossia 1a che è la chiave per stimolare la trascrizione del VEGF
- Questo meccanismo può inibire completamente la crescita tumorale



# Capsaicina metastasi

- Dow-regulation di una chinasi (P13K) che controlla la cascata della motilità e della migrazione delle cellule neoplastiche
- Basse dosi di Capsaicina promuovono la metastatizzazione delle cellule del cancro del colon.



📷  [atariedoiba\\_nackatoporo](#)

# Capsaicina in combinazione

- Promuove l'apoptosi combinata col Resveratrolo elevando il contenuto di NO
- Azione sinergica con la pirarubicina nel ca della vescica
- I fitoestrogeni

PEPERONE CRUSCO DI SENISE



# La dieta mediterranea

- Questa sconosciuta

Ciascuno riceve alla nascita un certo **Quantum** di aspettativa di vita, determinato dalle caratteristiche del proprio **Genoma** e dalle qualità biologiche dell'ambiente intra-uterino in cui il feto si sviluppa.

Questo **Quantum** è influenzato nel tempo da fattori biologici e psico-sociali e le caratteristiche individuali interagiscono con l'**ambiente** in modo da condizionare la quantità e la qualità della salute che si riceve nel corso della vita

# Lo stile di vita

- Alimentazione :  
possono e devono il **peperone**  
e il **peperoncino** (Capsicun Annuum) entrare a  
far parte del nostro cibo quotidiano ?

# Zafaran





