

Antonella Melchini

La borsa di studio di perfezionamento all'estero della *Fondazione "Prof. Antonio Imbesi"* per l'anno accademico 2009-2010 ha rappresentato uno strumento di inestimabile valore sia per i risultati ottenuti dall'attività di ricerca condotta, ma anche per il consolidamento della collaborazione tra la Facoltà di Farmacia dell'Università di Messina e l'Institute of Food Research del Norwich Research Park in Inghilterra (**Figura 1**).

Grazie al supporto della *Fondazione "Prof. Antonio Imbesi"* è stato possibile intraprendere uno studio, ancora oggi in via di sviluppo, per la valutazione del potenziale effetto protettivo di una dieta arricchita in vegetali appartenenti alla famiglia botanica delle Cruciferae. Nell'ultimo decennio, la letteratura scientifica ha proposto significative prove sperimentali sul ruolo preventivo del consumo degli isotiocianati, prodotti della degradazione idrolitica dei glucosinolati, che rappresentano le sostanze non nutritive maggiormente identificate nel profilo fitochimico delle Cruciferae. Le principali proprietà biologiche di questa classe di agenti fitochimici sono rappresentate dalle proprietà antitumorali, che nel corso dell'ultimo decennio sono state evidenziate da studi condotti *in vivo* ed *in vitro*. Analogamente ad altri agenti chemiopreventivi introdotti nell'organismo umano attraverso la dieta, anche gli isotiocianati esplicano la loro azione antitumorale attraverso molteplici meccanismi d'azione, che interferiscono con le diverse fasi del processo molecolare multifattoriale della cancerogenesi. Tuttavia, una caratteristica importante che non viene spesso riscontrata nel profilo biologico di altre classi di fitochimici è la selettività d'azione verso le cellule tumorali. Alla luce delle recenti evidenze sperimentali, gli isotiocianati potrebbero essere considerati agenti multifunzionali di origine alimentare capaci di influenzare selettivamente la crescita delle cellule tumorali.

Pertanto, è stata condotta un'analisi comparativa per valutare l'effetto biologico di due isotiocianati strutturalmente correlati, erucina e sulforafano (**Figura 2**), su cellule normali e cancerose di origine umana. A questo scopo sono state utilizzate, come modello sperimentale, linee cellulari umane di epitelio (PNT1A) e di adenocarcinoma (PC3) prostatico. I risultati ottenuti hanno messo in evidenza una riduzione dose-dipendente della vitalità e dell'attività proliferativa di cellule di adenocarcinoma prostatico PC3 in seguito al trattamento con gli isotiocianati a partire dalle concentrazioni più basse ($\geq 1\mu\text{M}$),

considerate fisiologicamente rilevanti. Invece, analoghe concentrazioni degli isotiocianati non hanno influenzato la crescita delle cellule epiteliali non tumorali PNT1A. La differenza osservata in cellule normali e tumorali potrebbe essere attribuita all'azione esercitata dagli isotiocianati sui sistemi fisiologici di regolazione della proliferazione cellulare, che risultano essere particolarmente compromessi nelle cellule tumorali. Nel corso di queste ricerche preliminari, è stato rilevato che erucina e sulforafano esercitano un'azione specifica su importanti pathways molecolari, quali p53/p21 ed Erk 1/2, che potrebbe spiegare la maggiore citotossicità osservata nelle cellule tumorali rispetto alle cellule normali.

Questo studio fornisce significative evidenze sperimentali sull'effetto chemiopreventivo degli isotiocianati contro lo sviluppo del carcinoma della prostata, indicando gli eventi molecolari maggiormente coinvolti. In particolare, questa ricerca evidenzia il ruolo chiave di erucina e sulforafano come agenti modulanti i sistemi di controllo della proliferazione cellulare, capaci di promuovere la morte delle cellule tumorali con scarsi effetti tossici nei confronti delle cellule sane. Data la rilevanza dei risultati ottenuti, questo studio è stato presentato in forma di poster e comunicazioni orali a diversi congressi nazionali ed internazionali, ed anche pubblicato su riviste scientifiche indicando la *Fondazione "Prof. Antonio Imbesi"* come principale affiliazione responsabile dell'attività di ricerca.

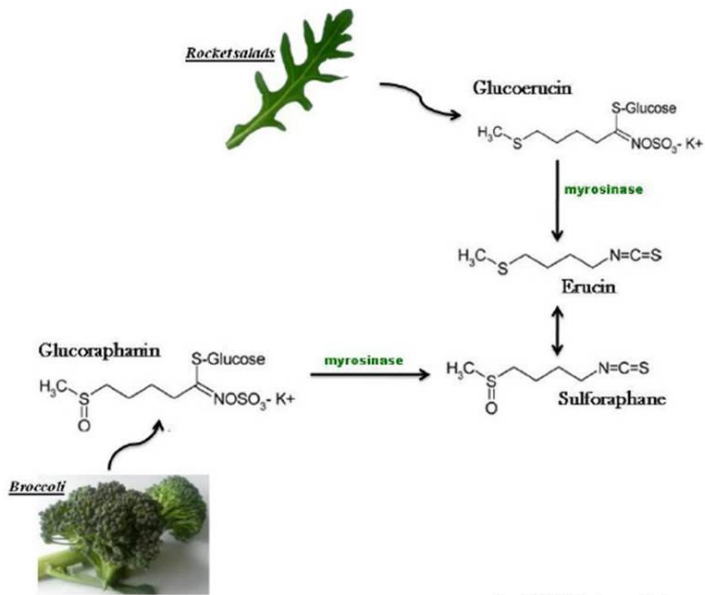
Pubblicazioni relative all'attività di ricerca svolta durante la borsa di studio di perfezionamento all'estero della Fondazione "Prof. Antonio Imbesi" per l'anno accademico 2009-2010:

- MELCHINI A., TRAKA M., MITHEN R., MICELI N., TAVIANO M.F., MAIMONE P., FRANCISCO M., COSTA C. (2011). Antiproliferative activity of the dietary isothiocyanate erucin, bioactive compound from cruciferous vegetables, on human prostate cancer cells. *PHYTOMEDICINE* (submitted)
- MELCHINI A., TRAKA M., MITHEN R., TAVIANO M.F., MICELI N., CATANIA S., COSTA C. (2010). Erucin, an isothiocyanate from rocket salad species, enhances the biological activity of transforming growth factor- β . In: Stephen K Wrigley, Robert Thomas, Colin T Bedford and Neville Nicholson. ISBN: 978-1-84755-259-4. *FUNCTIONAL MOLECULES FROM NATURAL SOURCES*. Royal Society of Chemistry/RSC Publishing, Cambridge: 124-128.
- MELCHINI A., TRAKA H.M. (2010). Biological profile of erucin: a new promising anticancer agent from cruciferous vegetables. *TOXINS*, 2:593-612.
- MELCHINI A., COSTA C., CATANIA S., TAVIANO M.F., MICELI N., MITHEN R., TRAKA M. (2009). Selective antiproliferative activity in vitro of structurally related isothiocyanates, erucin and sulforaphane, on human prostate cells. p. 33- 34, In: *Natural Compounds in Cancer Prevention and Treatment*. CANCER RESEARCH INSTITUTE, SLOVAK ACADEMY OF SCIENCES AND SLOVAK CANCER RESEARCH FOUNDATION. 13-15 October, Smolenice (Slovakia).
- MELCHINI A., TRAKA M., MITHEN R., TAVIANO M.F., MICELI N., CATANIA S., COSTA C. (2009). Dietary isothiocyanate erucin from rocket salad species enhances the biological activity of transforming growth factor- β . In: *Functional Molecules From Natural Sources*. RSC BIOTECHONOLY GROUP, 6-8 July, Magdalene College, Oxford (United Kingdom).
- MELCHINI A. (2010). Valutazione della selettività d'azione degli isotiocianati caratteristici della famiglia delle Brassicaceae. p. 22- 23, In: *FITOMED 2010 - IV INTERSOCIETY CONGRESS OF MEDICINAL PLANTS*, 23-26 June, Cagliari (Italy).
- MELCHINI A., MAIMONE P., FRANCISCO M., CATANIA S., MICELI N., TAVIANO M.F., COSTA C. (2010). Ruolo Chiave della Proteina p21 nella Modulazione dei Sistemi di Controllo della Proliferazione Cellulare Esercitata dall'Isotiocianato Erucina in Cellule di Adenocarcinoma Prostatico. p. 90, In: *FITOMED 2010 - IV INTERSOCIETY CONGRESS OF MEDICINAL PLANTS*, 23-26 June, Cagliari (Italy).
- MELCHINI A. , MAIMONE P., MICELI N., TAVIANO M.F., TRAKA M., MITHEN R., CATANIA S., COSTA C. (2010). New promising anticancer agents from cruciferous vegetables: potential application for cancer prevention and therapy. In: *Erbe Medicinali: dalla ricerca di base alla clinica*. II MONOTHEMATIC CONFERENCE OF THE ITALIAN SOCIETY OF PHARMACOLOGY. 29-30 April, Messina (Italy).

Fig.1



Fig.2



Fonte: Melchini A. *Trends* 2010, 2 (4), 393-412.