

# GLI EFFETTI BIOLOGICI DEI POLIFENOLI DELL'OLIO DI OLIVA

- OLEOCANTALE

1. *Gli oligomeri della proteina Beta/Amiloide  $A\beta$  riscontrabile nel cervello di pazienti colpiti dall'Alzheimer mostrano una struttura alterata, immuno-reattività e sinapto -tossicità a basse dosi di oleocantale.*

Lo studio del Dott. **James Pitt**, nella pubblicazione di cui al titolo di questo primo paragrafo ( Pitt, J., Roth, W., Lacor, P., Blankenship, M., Velasco, P., De Felice, F., e altri (colleghi) 2009:“*Alzheimer's-associated A-beta oligomers show altered structure, immunoreactivity and synaptotoxicity with low doses of oleocanthal. Toxicology and Applied Pharmacology*”), si è concentrato sull'Oleocantale (OC) come composto in grado di alterare lo stato di assemblaggio degli oligomeri solubili del peptide amiloide- $\beta$ 1-42 (ADDL), una neurotossina che causa la malattia dell'Alzheimer (AD). L'Oleocantale ha incrementato l'immuno-reattività delle specie  $A\beta$  solubili, indicando cambiamenti nella struttura oligomerica. L'analisi degli oligomeri in presenza di OC ha mostrato uno spostamento verso l'alto a livello del peso molecolare e una distribuzione a scala dei derivati ADDL, molecole di sodio dodecil solfato-stabile.

Rispetto agli ADDL normali, glioligomeri formati in presenza di OC ( $A\beta$ -OC) hanno mostrato una co-localizzazione equivalente a livello delle sinapsi, rivelando una maggiore immunofluorescenza a seguito del marcato riconoscimento degli anticorpi.

Il segnale potenziato a livello delle sinapsi non dipendeva dalla crescita della giunzione sinaptica, in quanto il rilevamento diretto degli ADDL segnati con fluorescenza mostrava una riduzione complessiva del segnale ADDL in presenza di OC.

La riduzione della giunzione molecolare a livello delle sinapsi è stata accompagnata da un danneggiamento sinaptico significativamente minore, assoggettato alla perdita di drebrina (biomarcatore oncofetale).

Inoltre, il trattamento con OC ha migliorato la liberazione degli anticorpi degli ADDL.

Questi risultati indicano che l'oleocantale è in grado di alterare lo stato di oligomerizzazione degli ADDL, in quanto protegge i neuroni dagli effetti sinapto- patologici degli stessi, suggerendo, così, una valutazione dell' OC come composto principale per lo sviluppo delle terapie contro la demenza senile. *Pitt J et al., Toxicol Appl Pharmacol. 2009*

*In sintesi:*

## **Bassi dosaggi di Oleocantalesi rivelano protettivi contro il morbo di Alzheimer.**

Lo studio di **J.Pitte altri** (colleghi) indica che l'oleocantale è una sostanza in grado di alterare lo stato di assemblaggio degli oligomeri solubili del peptide amiloide- $\beta$ 1-42 (ADDL), una neurotossina che causa la malattia dell' Alzheimer (AD). I risultati mostrano che l'Oleocantale protegge i neuroni dagli effetti negativi della malattia dell' Alzheimer anche a basse dosi e, di conseguenza, in futuro potrebbe essere utilizzato in una potenziale terapia.

*2. L'Oleocantale, derivato dell'olio d'oliva, aumenta il rilascio della proteina  $\beta$ -amiloide come potenziale meccanismo neuroprotettivo contro la malattia dell' Alzheimer: studi in vitro e in vivo.*

Il meccanismo con cui l'Oleocantale esercita il suo effetto neuroprotettivo è ancora inteso in modo incompleto.

**Abuznaite altri**(colleghi), con il loro studio, hanno fornito evidenza, in vitro e in vivo, del potenziale dell'oleocantale per migliorare il rilascio della proteina  $A\beta$  dal cervello (attraverso la superiore regolazione della P-glicoproteina (P-

gp) e della proteina-1 relativa al recettore della lipoproteina LDL(LRP1), principali proteine di trasporto A $\beta$ ) alla barriera emato-encefalica (BBB). I risultati degli studi in vitro e in vivo hanno dimostrato un'analogia e consistente funzione dell'oleocantale nel controllare i livelli di A $\beta$ . Nelle cellule endoteliali 'a coltura' del cervello di alcuni topi, il trattamento con oleocantale ha intensificato sia l'espressione della proteina LRP1 che la sua attività (1).

Gli studi hanno dimostrato che la somministrazione di oleocantale a topi selvatici di tipo C57BL / 6 ha portato al rilascio della proteina A $\beta$  dal cervello e aumentato l'indice di efflusso cerebrale dal 62,0% ,per i topi normali, al 79,9% per i topi trattati con oleocantale. L'aumento della manifestazione delle proteine P-gp e LRP1 nei microvasi cerebrali e gli studi di inibizione hanno confermato il ruolo di superiore regolazione di queste proteine nel migliorare il rilascio della proteina A $\beta$  dopo il trattamento con oleocantale, cosa che conduce al suo deterioramento.

In conclusione, questi risultati forniscono un supporto sperimentale che potrebbe conciliare la tesi del potenziale rischio ridotto di contrarre l'Alzheimer, associato al consumo di olio extra vergine di oliva, con il rafforzamento del rilascio della proteina A $\beta$  dal cervello. *Abuznait et al., ACS Chem. Neurosci. 2013*

(1) L' LRP1 (low density lipoprotein receptor-related protein) è una proteina presente nell'endotelio dei vasi che ripulisce il cervello dalle proteine amiloidi spingendole nel sistema circolatorio. Una volta lì, le placche vengono disgregate e ridotte a rifiuti inoffensivi.

*In sintesi:*

**L'Oleocantale favorisce la rimozione di proteine tossiche, chiamate  $\beta$ -amiloidi, correlate alla malattia di Alzheimer.**

In questo studio, **Abuznaite** altri (colleghi) studiano la capacità dell'oleocantale di favorire la rimozione dal cervello di alcune proteine tossiche, chiamate  $\beta$ -amiloidi, correlate alla malattia di Alzheimer. La somministrazione dell'oleocantale nelle cellule cerebrali di topo, in vitro e in vivo, ha portato all'aumento delle proteine che trasportano sostanze da e verso il cervello. I risultati hanno dimostrato che l'aumento di questi livelli proteici ha portato al rilascio della proteina A $\beta$  e al miglioramento della funzione cerebrale.

In conclusione, questi risultati forniscono un supporto sperimentale che potrebbe conciliare la tesi del potenziale rischio ridotto di contrarre l'Alzheimer, associato al consumo

di olio extra vergine di oliva, con il rafforzamento del rilascio della proteina A $\beta$  dal cervello.

### *3. Modulazione della fibrillazione della proteina Tau con l'Oleocantale*

L'oleocantale è in grado di alterare la fibrillazione della proteina tau, che è uno dei fattori chiave alla base delle malattie neurodegenerative e della reazione covalente con gruppi di amino -lisina del frammento tau K18.

Nel presente studio, **Monti e altri** (colleghi) hanno studiato il processo di riconoscimento e il profilo di reazione tra l'oleocantale e la proteina Tau di tipo selvatico (allele).

Di conseguenza, è stato scoperto che l'oleocantale interagisce con l'allele tau441, inducendo modificazioni conformazionali stabili della struttura secondaria della proteina, interferendo anche con la sua aggregazione.

Questi risultati forniscono un supporto sperimentale a sostegno della tesi (associata al consumo di olio d'oliva) di un potenziale rischio ridotto di contrarre la malattia dell'Alzheimer e altre malattie neurodegenerative correlate, e possono offrire un nuovo appiglio chimico per lo sviluppo di agenti modulanti nella malattia dell'Alzheimer. *Monti et al., J. Nat. Prod. 2012*

*In sintesi:*

## **L'Oleocantale modula una proteina selettiva associata alla malattia di Alzheimer**

L'oleocantale reagisce a contatto con la proteina tau, una proteina del cervello correlata alla malattia dell'Alzheimer. Nello specifico, l'oleocantale causa alterazioni strutturali bloccando la formazione di fibre, fattore importante nella fase iniziale delle malattie neurodegenerative come l'Alzheimer.

### *4. Inibizione della fibrillazione della proteina Tau ad opera dell'oleocantale attraverso la reazione con i gruppi amminici di Tau*

Nella malattia dell' Alzheimer e delle taupatie correlate, la proteina Tau fibrillizza e si aggrega in grovigli neurofibrillari. Dati non pubblicati degli studiosi **Li e altri** (colleghi) indicano un effetto inibitorio dell'oleocantale sulla fibrillazione della proteina A $\beta$ , da cui deriva che l'oleocantale potrebbe inibire anche la fibrillazione della proteina Tau. Qui è dimostrato che l'oleocantale abroga la fibrillazione della Tau bloccandola nel suo stato naturale. Usando il peptide PHF6,



costituito dai residui di amminoacido VQIVYK, un esapeptide entro la terza riproduzione della Tau, essenziale per la fibrillazione, è stato dimostrato che l'oleocantale forma un addotto con la lisina attraverso la formazione iniziale della base di Schiff. (1). Studi sulla struttura e la funzionalità dimostrano che per l'attività inibitoria sono necessari i due gruppi aldeidici dell'oleocantale. Questi gruppi mostrano certe specificità, selegati con lisina libera, e l'oleocantale non influenza in modo significativo la normale funzione della tau. Questi risultati forniscono un potenziale schema per lo sviluppo di nuove terapie per le tauopatie neurodegenerative. *Li et al., J. Neurochem. 2009*

*(1) Base di Schiff: composto organico, chiamato anche immina, caratterizzato dalla presenza del gruppo funzionale > C=N-. Riveste un ruolo importante nell'ambito della sintesi organica poiché la formazione di un'immina, e la successiva riduzione, consente l'introduzione dell'azoto in una molecola.*

*In sintesi:*

**L'Oleocantale: un potenziale trattamento futuro per la malattia dell' Alzheimer**

L'alterazione della proteina Tau è uno dei fattori che causano la malattia dell'Alzheimer. Questo particolare studio ha dimostrato che l'oleocantale può prevenire questa alterazione, mantenendo la forma originale della proteina. Ulteriori studi hanno dimostrato che l'oleocantale, a causa della sua struttura, arriva a prevenire quanto sopra senza influenzare la funzione fisiologica della proteina Tau. Questi risultati portano al possibile sviluppo di nuovi trattamenti per le malattie come l'Alzheimer.

*L'Oleocantale può essere un potenziale trattamento futuro del morbo dell' Alzheimer in quanto previene l'alterazione di una specifica proteina associata allo sviluppo della malattia.*

*5. L'Oleocantale migliora il rilascio della  $\beta$ -amiloide dal cervello dei topi TgSwDI e in vitro attraverso un tipo di barriera emato-encefalica umana.*

**Hishame altri** (colleghi) hanno studiato l'effetto dell'oleocantale sulle caratteristiche patologiche della malattia dell' Alzheimer nel TgSwDI, un campione animale per quel che concerne la malattia dell'Alzheimer. Il trattamento sui topi, per 4 settimane, con l'oleocantale ha

ridotto significativamente il carico di amiloide nel parenchima e nei microvasi dell'ippocampo. Questa riduzione è stata associata ad un maggiore rilascio cerebrale della proteina  $A\beta$  attraverso la barriera ematoencefalica (BBB). Ulteriori studi meccanicistici hanno dimostrato che l'oleocantale accresce la formulazione del rilascio di importanti proteine amiloidali alla BBB, tra cui la Pglicoproteina e l' LRP1, e attiva il rilascio dell'amiloide ApoE-dipendente nel cervello dei topi. L'effetto antinfiammatorio dell'oleocantale nel cervello di questi topi è risultato evidente anche dove era in grado di ridurre l'attivazione degli astrociti e i livelli di IL-1 $\beta$ . In conclusione, i risultati degli studi in vivo e in vitro forniscono ulteriore supporto all'effetto protettivo dell'oleocantale contro la progressione dell'AD. *Hisham et al., ACS Chem. Neurosci. 2015*

*In sintesi:*

### **Un potenziale meccanismo d'azione dell'Oleocantale contro la malattia dell'Alzheimer**

L'alterazione della proteina Tau è uno dei fattori che causano la malattia dell'Alzheimer. Lo studio di Hisham e altri (colleghi) ha dimostrato che l'Oleocantale può prevenire

questa alterazione, mantenendo la forma originale della proteina.

Studi ulteriori hanno mostrato che l'Oleocantale, per la sua struttura, conduce all'ostruzione senza influenzare la funzione fisiologica della proteina Tau.

Queste scoperte portano ad un possibile sviluppo di nuovi trattamenti per malattie come l'Alzheimer.

*6. L'olio extravergine d'oliva ricco di Oleocantale dimostra, con uno studio randomizzato, elevati effetti antiplastrinici in uomini sani.*

I profili fenolici degli oli extra vergine di oliva (EVOO) possono generare benefici cardiovascolari. In un incrocio randomizzato di elevata assunzione di EVOO su funzione piastrinica, i partecipanti (n = 9) hanno consumato 40 ml di EVOO a settimana. Erano EVOO scelti per contenuto fenolico complessivo e poveri di tirosolo con rapporti 1: 2 oleacina / oleocantale (D2i0.5), o 2: 1 oleacina / oleocantale (D2i2), o prevalentemente tirosolo (D2i0). L'ibuprofene ha fornito un controllo di inibizione piastrinica. Il sangue è stato raccolto prima e 2 ore dopo l'assunzione di EVOO. D2i0.5 e D2i2 hanno ridotto di un 1 mg / ml l'aggregazione piastrinica massima stimolata dal collagene (Pmax), con

effetti meglio correlati all' assunzione di oleocantale ( $R = 0,56$ ,  $P = 0,002$ ). L'apporto fenolico totale era indipendentemente correlato all'inibizione della produzione di eicosanoidi, suggerendo che l'enzima cicloossigenasi non era responsabile dell'inibizione della Pmax. Per cinque partecipanti è stata riscontrata una percentuale  $> 25\%$  di riduzione di  $\Delta P_{max}$  con l'assunzione di D2i0.5 e D2i2e i profili metabolomici del plasma hanno distinto i soggetti a seconda della reattività dell'olio. Le risposte piastriniche all'assunzione elevata di EVOO sono associate alla composizione fenolica dell'olio e possono essere influenzate dalla dieta. *Karan Agrawal et al., Journal of Functional Foods 36 (2017) 84–93*

*In sintesi:*

### **L'olio d'oliva ricco di oleocantale influenza la funzione del sistema cardiovascolare**

I livelli di oleocantale presenti nell'olio d'oliva possono generare benefici cardiovascolari significativi. In questo studio, 9 partecipanti hanno consumato 40 ml di olio extravergine di oliva (EVOO), con concentrazione polifenolica nota, al fine di valutarne gli effetti sulla funzionalità piastrinica, essendo le piastrine elementi del

sangue correlati alla coagulazione. i risultati sono stati confrontati con l'azione dell'ibuprofene, un potente agente anti-infiammatorio. Questo studio ha dimostrato che i campioni di EVOO ricchi di oleocantale e oleaceina hanno provocato una riduzione significativa dei livelli di aggregazione piastrinica (riduzione di oltre il 25%), causa principale della coagulazione del sangue, indicando nell'assunzione di oleocantale l'azione maggiore.

In conclusione, sembra che gli effetti dei polifenoli dell' EVOO siano indipendenti dalla loro azione antiossidante e che il profilo chimico dell'olio d'oliva influenzi direttamente la funzione del sistema cardiovascolare. Secondo uno studio incrociatorandomizzato su un'elevata assunzione di olio extra vergine di oliva, è stato riscontrato che l'olio di oliva ricco di oleocantale e oleacina aiuta a ridurre la trombosi, in quanto provoca una diminuzione in aggregazione piastrinica.

### *7.Fitochimica: attività simile all'ibuprofene nell'olio extravergine di oliva.*

L'olio extravergine di oliva appena spremuto contiene oleocantale, un composto la cui asprezza induce una forte

sensazione di bruciore alla gola, non diversamente da quella causata dalle soluzioni dell'ibuprofene, anti-infiammatorio non steroideo. Nello studio di **Beauchampe altri (collegi)**, del 2005, questa percezione simile sembra essere l'indicatore di un'attività farmacologica condivisa, con l'oleocantale che agisce come composto antinfiammatorio naturale, con una potenza e un profilo sorprendentemente simili a quelli dell'ibuprofene. Sebbene strutturalmente dissimili, entrambe queste molecole inibiscono gli stessi enzimi cicloossigenasi nel percorso di biosintesi delle prostaglandine. Entrambi gli enantiomeri dell'oleocantale hanno mostrato un'inibizione dose-dipendente delle attività COX-1 e COX-2, senza alcun effetto sull'attività della lipossigenasi, come osservato con l'ibuprofene. *Beauchamp GK et al., Nature. 2005 Sep 1; 437(7055):456.*

*In sintesi:*

**Oleocantale: un composto antinfiammatorio naturale**

L'olio extravergine d'oliva appena estratto contiene oleocantale, una sostanza responsabile della forte

sensazione di "pizzicamento" alla gola, simile all'effetto dell'ingestione di ibuprofene, un forte antiinfiammatorio. Secondo questo studio, l'oleocantale inibisce alcuni enzimi legati all'infiammazione, mostrando la stessa azione dell'ibuprofene, sebbene strutturalmente molto diversi.

### *8. L'Oleocantale come inibitore del recettorecMet per il controllo dei tumori metastatici della mammella e della prostata*

L'oleocantale è un secoiridoide secondario naturale isolato dall'olio extravergine di oliva, con una potente attività antinfiammatoria. La ricerca di **Enagar e dei suoi colleghi** ha dimostrato che l'oleocantale, a livello cellulare, blocca lo sviluppo e l'azione metastatica delle cellule del cancro al seno o alla prostata. Anche a basso dosaggio, l'oleocantale e l'olio extra vergine di oliva hanno un potente ruolo curativo nel cancro della mammella e della prostata.

In questo studio l'oleocantale ha inibito la proliferazione, la migrazione e l'invasione delle cellule del cancro alla prostata e alla mammella con un IC (50) di 4,47  $\mu$ M. Inoltre, ha inibito la fosforilazione della chinasi in vitro del recettorecMet, con un valore IC (50) di 4,8 $\mu$ M. Tali risultati



dimostrano che l'oleocantale e l'EVOO possono costituire un potenziale terapeutico per il controllo delle neoplasie dipendenti dal cMet. *Elnagar AY et al., Planta Med. 2011 Jul;77(10):10139.*

*In sintesi:*

## **Il ruolo dell'Oleocantale nel tumore al seno e alla prostata**

L'Oleocantale è un composto dell'olio extra-vergine d'oliva che mostra una decisa azione antinfiammatoria. La ricerca di Engar e dei suoi colleghi ha mostrato che l'Oleocantale, a livello cellulare, blocca lo sviluppo e l'azione metastatica delle cellule del cancro al seno e alla prostata. Anche se a basso dosaggio, l'Oleocantale e dunque l'olio extra-vergine d'oliva hanno un ruolo significativo nella guarigione dal cancro al seno e alla prostata, perché inibiscono la proliferazione, la migrazione e l'invasione dei ceppi cellulari epiteliali umani del cancro al seno e alla prostata.

*9. L'oleocantale inibisce la crescita e le metastasi bloccando l'attivazione di STAT3 nel carcinoma epatocellulare umano*

Nel presente studio è stato esplorato da **Pei e altri (colleghi)**, la capacità anti-tumorale dell'oleocantale nel carcinoma epatocellulare umano (HCC). L'oleocantale ha inibito la proliferazione e la progressione del ciclo cellulare, ha indotto l'apoptosi nelle cellule HCC in vitro e ha soppresso la crescita del tumore in un tipo HCC ortotopico. L'oleocantale ha anche inibito la migrazione e l'invasione delle cellule HCC in vitro e ha impedito le metastasi dell'HCC in un campione di metastasi polmonare in vivo. L'oleocantale agisce inibendo la transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) attraverso la sottoregolazione della "Twist", una proteina che è bersaglio diretto del fattore di trascrizione STAT3. L'Oleocantale ha anche ridotto la traslocazione nucleare STAT3 e l'attività vincolante del DNA, sottoregolando i suoi effettori a valle, tra cui la proteina cellula ciclica Ciclina D1, le proteine anti-apoptotiche Bcl-2 e survivina e la proteina MMP2 correlata all'invasione. La sovraespressione di STAT3 costitutivamente attiva ha parzialmente invertito gli effetti antitumorali dell'oleocantale, che ha inibito l'attivazione di STAT3 diminuendo le attività di JAK1 e JAK2 e aumentando l'attività di SHP-1. Questi dati suggeriscono che l'oleocantale può essere un candidato promettente per

il trattamento dell'HCC. *Tiemin Pei et al., Oncotarget, 2016, Vol. 7, No. 28, 43475-91*

*In sintesi:*

### **L'attività antitumorale dell'oleocantale**

Pei ed i suoi colleghi hanno studiato l'azione antitumorale dell'oleocantale nelle cellule cancerogene del fegato umano. I risultati hanno mostrato che l'oleocantale riduceva la proliferazione delle cellule del cancro, sospendeva la crescita del tumore e allo stesso tempo causava la morte di molte cellule cancerogene. Inoltre, in un esperimento che si è svolto testando l'azione antimetastatica della sostanza, l'oleocantale, bloccava le metastasi ai polmoni. Tali risultati, danno speranza per l'uso di questo composto non solo a livello cellulare, ma su tutto l'organismo umano. L'Oleocantale ha forti proprietà antitumorali nelle cellule epatiche umane, in quanto riduce la proliferazione delle cellule tumorali, inibisce la crescita del tumore e contemporaneamente provoca la morte di molte cellule tumorali.

*10.L'Oleocantale induce rapidamente e selettivamente la morte nelle cellule tumoralitramite la permeabilizzazione della membrana lisosomiale*

**Le Gendre e altri** (colleghi) hanno investigato l'effetto dell'oleocantale (OC) sulla cellule tumorali umane in coltura e hanno scoperto che l'OC ha indotto la morte cellulare in tutte le cellule tumorali esaminate rapidamente, appena 30 minuti dopo il trattamento. L'azione dell'Oleocantale sulle cellule non trasformate ha soppresso la loro proliferazione ma non ha causato la morte cellulare.

L'OC ha indotto la morte cellulare necrotica e apoptotica mediante l'induzione della permeabilizzazione della membrana lisosomiale (LMP). Nella ricerca sono fornite prove che dimostrano che l'OC promuove la LMP inibendo l'attività di sfingomielinasi acida (ASM), che destabilizza l'interazione tra le proteine necessarie per la stabilità della membrana lisosomiale. I dati presentati indicano che le cellule tumorali (le quali tendono ad avere membrane lisosomiali fragili rispetto alle cellule non cancerose) sono suscettibili alla morte cellulare indotta da agenti lisosomatici. Pertanto, l'obiettivo della stabilità della membrana lisosomiale rappresenta un nuovo approccio per

l'induzione della morte cellulare specifica da cancro.

*LeGendre et al., Molecular & Cellular Oncology 2014*

*In sintesi:*

### **L'Oleocantale promuove solo la morte delle cellule tumorali e non delle cellule normali**

LeGendre ed i suoi colleghi hanno studiato gli effetti dell'oleocantale nelle cellule cancerogene umane. I loro risultati hanno mostrato che l'oleocantale causa la morte delle cellule tumorali entro 30 minuti, senza influenzare le cellule normali. Ciò accade perché l'oleocantale agisce su un certo meccanismo cellulare, portando le cellule tumorali (molto più sensibili delle cellule normali) alla loro morte e non danneggiando le cellule normali.

#### *11. L'attività citotossica dell'Oleocantale isolato dall'olio di oliva vergine su cellule di melanoma umano*

La potenziale attività antitumorale dell'Oleocantale è già stata riportata ma sono state fornite solo prove limitate per quel che attiene al melanoma maligno cutaneo. Lo studio del Dott. **Fogli S.e altri** (colleghi) è finalizzato a studiare l'attività

antiproliferativa in vitro selettiva dell'oleocantale nei confronti delle cellule di melanoma maligno umano. Gli esperimenti di vitalità cellulare hanno dimostrato che l'oleocantale aveva un'attività notevole e selettiva per le cellule del melanoma umano rispetto ai normali fibroblasti dermici con IC50 nel range basso di concentrazioni micromolari. Un tale effetto era parallelo ad una significativa inibizione della fosforilazione della proteina ERK1 / 2 e AKT e della liberazione con la sottoregolazione del gene Bcl2. Questi risultati potrebbero suggerire che l'estratto fenolico di olio extravergine di oliva arricchito di oleocantale merita ulteriori indagini per quel che riguarda il cancro della pelle.

*Fogli S, Nutr Cancer. 2016 Jul;68(5):8737*

*In sintesi:*

### **L'attività antitumorale dell'Oleocantale nel melanoma maligno cutaneo**

Lo scopo di questo studio è quello di indagare sull'attività antitumorale dell'oleocantale contro il melanoma maligno cutaneo.

L'Oleocantale ha registrato un'attività notevole e selettiva sulle cellule del melanoma umano rispetto alle cellule normali della pelle, anche a bassi dosaggi.

Esso ha un'attività antiproliferativa in vitro selettiva contro le cellule di melanoma maligno umano, anche a basse dosi.

## *12. Interfaccia cellulare dell'Oleocantale, una componente bioattiva dell'olio extravergine di oliva.*

**Il Dott. Cassiano C.e altri** (colleghi) hanno evidenziato nella loro ricerca, tramite la proteomica chimica, la funzione delle proteine heatshock, HSP70 e HSP90, come principali “interlocutori oleocantali” negli esseri viventi. Queste due proteine sono coinvolte nello sviluppo del cancro e, quindi, le ricerche potrebbero avere risultati importanti per una valutazione approfondita del significato biofarmacologico dell'oleocantale. *Cassiano C et al., Nat Prod Commun. 2015 Jun;10(6):10136*

*In sintesi :*

**L'interazione dell'oleocantale con i meccanismi associati al cancro**

Cassiano e i suoi colleghi hanno dimostrato che due proteine (HSP70 e HSP90) sono le principali molecole con cui l'oleocantale interagisce nei sistemi viventi. Queste due proteine sono coinvolte nello sviluppo del cancro e quindi i risultati di questo studio possono avere benefici significativi per l'azione farmacologica dell'oleocantale contro il cancro.

### *13. L'Oleocantale, derivato dell'olio d'oliva, come potente inibitore del bersaglio della rapamicina nei mammiferi: valutazione biologica e studi di modellizzazione molecolare*

La rapamicina nei mammiferi (mTOR) è una proteina che integra i segnali dell'omeostasi energetica, del metabolismo, della risposta allo stress e del ciclo cellulare, con un ruolo accertato nel cancro e nello sviluppo della malattia dell'Alzheimer. Questa funzione ha incoraggiato la squadra di **Mohammad A. Khanfare** e altri (colleghi) ad esaminare la possibilità che l'oleocantale inibisca la (mTOR). La successiva validazione sperimentale ha indicato che l'oleocantale inibiva effettivamente l'attività enzimatica di (mTOR) con un valore IC<sub>50</sub> di 708 nM. L'Oleocantale inibisce la crescita di diversi ceppi cellulari di cancro al seno a bassa concentrazione micromolare, in modalità dose-



dipendente (1). Il trattamento con Oleocantale ha causato una marcata sottoregolazione (2) dell'(mTOR) fosforilato nel ceppo cellulare del carcinoma mammario metastatico (MDA-MB-231). Questi risultati indicano fortemente che l'inibizione di (mTOR) è uno dei fattori almeno delle proprietà antitumorali e neuroprotettive riportate dell'oleocantale. Khanfar MA et al. *Phytother Res.* 2015 November ; 29(11): 1776–1782

*(1) In modalità dose-dipendente: si dice di una manifestazione o di un effetto derivante dall'assunzione di una sostanza (in genere, un farmaco) che si manifesta in misura proporzionale alla dose di sostanza assunta. In altre parole, l'effetto tende ad aumentare con la concentrazione della sostanza nei tessuti e nel sangue.*

*(2) La sottoregolazione (o regolazione negativa, o anche, nell'accezione originale in lingua inglese, downregulation) è un processo attraverso il quale una cellula riduce la quantità di una componente cellulare, come un particolare RNA o proteina, in risposta a una variabile esterna. Un aumento di una componente cellulare è chiamata invece al contrario "upregolazione".*

*In sintesi :*

## **L'effetto dell'oleocantale sul cancro al seno**

Lo scopo di questo studio è stato quello di studiare l'effetto del trattamento oleocantale su cellule specifiche di cancro al seno, anche a bassi dosaggi.

I risultati hanno dimostrato che l'oleocantale riduce l'impatto di una proteina che svolge un ruolo importante nello sviluppo delle cellule tumorali e del cancro al seno.

***L'Oleocantale inibisce l'attività enzimatica di una proteina che svolge un ruolo importante nello sviluppo delle cellule tumorali, in modalità dose-dipendente.***

*14. I composti fenolici dell'oliva come inibitori del c-Met: l'oleocantale attenua la proliferazione cellulare, l'invasività e la crescita tumorale nei casi di tumore al seno*

La disregolazione dell'asse di segnalazione del fattore di crescita epatocita (HGF) / c-Met sovraregola (1) le diverse funzioni delle cellule tumorali, tra cui la proliferazione cellulare, la sopravvivenza, la diffusione e motilità, la transizione epitelio-mesenchimale (EMT), l'angiogenesi, l'invasione e la metastasi. Lo scopo di questo studio era di caratterizzare i meccanismi intracellulari coinvolti nella mediazione degli effetti antitumorali del trattamento (-) - oleocantale e il potenziale coinvolgimento dei componenti di segnalazione del recettore c-Met nel cancro al seno.

I risultati hanno mostrato che l'oleocantale inibisce la crescita delle linee cellulari di carcinoma mammario umano MDA-MB-231, MCF-7 e BT-474 mentre dosi di trattamento

simili non hanno avuto effetti sulla normale crescita delle cellule umane MCF10A. Inoltre, il trattamento con oleocantale ha causato un'inibizione dose-dipendente della migrazione cellulare, dell'invasione e della progressione del ciclo cellulare G1 / S indotta da HGF nelle linee cellulari di cancro della mammella. Ancora, gli effetti del trattamento conoleocantale sono stati trovati mediati dall'inibizione dell'attivazione c-Met indotta da HGF e dalle sue vie di segnalazione mitogeniche a valle. Questo effetto inibitorio della crescita è associato al blocco dell'EMT e alla riduzione della motilità cellulare.

Ulteriori risultati di studi in vivo hanno dimostrato che il trattamento con oleocantale ha soppresso la crescita delle cellule tumorali in un modello ortotopico di carcinoma mammario in topi nudi atimici. Collettivamente, i risultati di questo studio suggeriscono che l'oleocantale è un integratore alimentare promettente con potenziale di uso terapeutico per controllare le neoplasie con attività c-Met aberranti. *Mohamed et al., PLoS ONE 2014*

*(1) La sottoregolazione (o regolazione negativa, o anche, nell'accezione originale in lingua inglese, downregulation) è un processo attraverso il quale una cellula riduce la quantità di una componente cellulare, come un particolare RNA o proteina, in risposta a una variabile esterna. Un aumento di una componente cellulare è chiamata invece al contrario "upregolazione". Ad esempio, nel sistema endocrino, questo processo, regolando l'esposizione in membrana o l'espressione di un recettore*

*ormonale, può regolare la risposta a un ormone, ad esempio in base al livello di esposizione a quell'ormone stesso.*

*In sintesi :*

**Meccanismi intracellulari del trattamento oleocantale contro il cancro al seno:  
l'Oleocantale riduce la proliferazione e la crescita del tumore**

Lo scopo di questo studio era di caratterizzare i meccanismi intracellulari coinvolti nella mediazione degli effetti antitumorali del trattamento con oleocantale. I risultati hanno mostrato che l'oleocantale inibisce la crescita delle cellule tumorali, senza alcun effetto sulle cellule normali. In particolare, l'oleocantale modula l'attività di proteine specifiche associate alla crescita, alla proliferazione e alla migrazione delle cellule tumorali. Ulteriori esperimenti su topi con cancro della pelle hanno mostrato una notevole inibizione della crescita del tumore. In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che l'oleocantale è un promettente integratore nell'alimentazione quotidiana con potenzialità terapeutiche per il controllo delle neoplasie.

*L'Oleocantale ha un'elevata azione anti-tumorale poiché influenza l'attività di specifici proteine associate con la proliferazione e la migrazione di cellule tumorali, non mostrando alcun effetto sulle cellule normali.*

### *15. L'effetto dell' Oleocantale e dei suoi derivati sulla risposta infiammatoria indotta dal lipopolisaccaride in un ceppo cellulare condrocita.*

Nelle malattie articolari, l'omeostasi della cartilagine è disturbata da meccanismi guidati da combinazioni di fattori biologici. La progressione dell'osteoartrite è caratterizzata da un aumento della produzione di ossido nitrico (NO), che è stato associato alla degradazione della cartilagine. L'Oleocantale mostra un'attività antiinfiammatoria simile a quella dell' ibuprofene, un farmaco ampiamente utilizzato nella gestione terapeutica delle malattie da infiammazioni articolari. In questo studio **lacono e altri** (colleghi) hanno valutato l'effetto dell' oleocantale e dei suoi derivati sulla modulazione della produzione di NO nei condrociti. L'Oleocantale e i suoi derivati hanno diminuito la sintesi di NOS2 indotta dai lipopolisaccaridi nei condrociti senza influenzare significativamente la vitalità cellulare a basse concentrazioni. Tra i derivati che sono stati esaminati, il derivato 231 è stato il più interessante, dal momento che il suo effetto inibitorio su NOS2 era privo di citotossicità anche a concentrazioni più elevate. *lacono et al., ARTHRITIS & RHEUMATISM 2010*

Questa classe di molecole mostra il suo potenziale come arma terapeutica per il trattamento delle malattie infiammatorie degenerative delle articolazioni.

*In sintesi :*

### **L'Oleocantale e suoi derivati sul trattamento delle malattie infiammatorie degenerative articolari**

L'Oleocantale e suoi derivati mostrano il loro potenziale come arma terapeutica per il trattamento delle malattie infiammatorie degenerative delle articolazioni, come l'osteoartrosi. L'osteoartrosi è caratterizzata da un aumento della produzione di ossido nitrico (NO) associato al danno della cartilagine. L'Oleocantale e i suoi derivati riducono la sintesi di NO e inibiscono la progressione della malattia.

*L'Oleocantale mostra il suo potenziale come arma terapeutica per il trattamento delle malattie infiammatorie degenerative delle articolazioni (tipo l'osteoartrosi) riducendo la sintesi del monossido di azoto, che è associato al danno della cartilagine.*

*16. L'oleocantale esercita effetti antitumorali sul fegato umano e sulle cellule del cancro del colon attraverso la generazione di ROS.*

L'Oleocantale (OC) mostra un'attività anti-infiammatoria e antitumorale, cosa che ha guidato **Cusimano** e altri (colleghi) a studiare gli effetti antitumorali dell' OC nel carcinoma epatocellulare (HCC) e coloretale (CRC). Sono stati utilizzati per lo studio alcuni ceppi cellulari trattati con OC e sono state stimate la vitalità cellulare e l'apoptosi. L'OC era più efficace a confronto con altri agenti anti-infiammatori come l'ibuprofene, l'indometacina e la nimesulide, arrivando ad indurre l'inibizione della crescita cellulare. Inoltre, gli esperimenti con OC hanno mostrato l'inibizione della formazione di colonie e l'induzione dell' apoptosi. Infine, l'OC non ha mostrato effetti tossici sui normali epatociti. Tutto ciò porta alla conclusione che l'OC è un potente agente contro l' HCC e il CRC. Questi risultati forniscono un valido sostegno al potenziale uso dell'olio extravergine di oliva come chemioterapico. Cusimano A, Balasus D, Azzolina A, Augello G, Emma MR, Di Sano C, Gramignoli R, Strom SC, McCubrey JA, Montalto G, Cervello MInt J Oncol. 2017 Aug;51(2):533-544



*In sintesi :*

### **Effetti antitumorali dell'oleocantale nel carcinoma epatocellulare (HCC) e del colon-retto (CRC)**

L'Oleocantale (OC) mostra un'attività antinfiammatoria e antitumorale nelle cellule del cancro al fegato e al colon. L'OC inibisce la crescita del cancro senza intaccare le cellule normali, fornendo un forte sostegno all'uso potenziale dell'olio extra vergine di oliva come chemioterapico.

L'Oleocantale (OC) mostra una notevole attività antinfiammatoria e antitumorale nelle cellule del cancro al fegato e al colon senza influenzare le cellule normali.

### *17. Il composto fenolico oleocantale dell'olio d'oliva modula l'espressione del recettore estrogenico nel carcinoma mammario luminale in vitro e si sinterizza con il trattamento con tamoxifene*

L'obiettivo di questo studio era di esplorare l'effetto del trattamento oleocantale sulla crescita delle cellule del carcinoma mammario luminale e di esaminare l'effetto della combinazione dell'oleocantale con il tamoxifene. I risultati hanno mostrato che l'oleocantale inibisce la crescita di varie

cellule di carcinoma mammario umano senz amitogeni con valori di IC50 da 32,7 a 80,93  $\mu$ M. I trattamenti combinati di oleocantale e tamoxifene hanno portato ad un'inibizione della crescita sinergica delle cellule con valori dell'indice di combinazione da 0,65 a 0,53 per ciascun ceppo cellulare. Gli studi hanno indicato che il trattamento con 5 mg / kg o 10 mg / kg di oleocantale ha prodotto un'inibizione del 97% della crescita tumorale nei topi. Il trattamento con oleocantale ha ridotto i livelli totali dei recettori degli estrogeni nelle cellule sia in vitro che in vivo. Complessivamente, l'oleocantale ha mostrato un potenziale effetto benefico nel sopprimere la crescita del carcinoma mammario da ormone-dipendente e nel migliorare la sensibilità al trattamento con tamoxifene. Questi risultati forniscono una valutazione razionale dell'effetto dell'oleocantale in combinazione con trattamenti endocrini nel carcinoma mammario luminale. Ayoub NM, Siddique AB, Ebrahim H, Mohyeldin MM, El Sayed KA. Eur J Pharmacol. 2017 Sep 5;810:100-111. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.06.019. Epub 2017 Jun 15.

*In sintesi :*

## **Trattamento con oleocantale sulla crescita delle cellule del cancro al seno luminale e l'effetto della combinazione di oleocantale con tamoxifene**

Nel presente studio, l'oleocantale sembra prevenire lo sviluppo del cancro al seno, ma anche i trattamenti combinati di oleocantale e tamoxifene hanno provocato un'inibizione della crescita sinergica delle cellule. In particolare, il trattamento oleocantale riduce il livello totale dei recettori degli estrogeni, riguardo agli esperimenti su cellule e animali, con una inibizione del 97% della crescita del tumore nei topi. In conclusione, l'oleocantale migliora la sensibilità al trattamento con tamoxifene, quindi può essere utilizzato in combinazione con la terapia endocrina per risultati migliori sul cancro al seno.

L'Oleocantale ha mostrato un potenziale effetto benefico nel sopprimere la crescita del carcinoma mammario da ormone-dipendente e nel migliorare la sensibilità al trattamento con tamoxifene nei topi.

*18. L'Oleocantale migliora la tossicità degli oligomeri del  $\beta$ -amiloide sugli astrociti e le cellule neuronali: studi in vitro.*

Nello studio attuale, **Batarsehe altri (colleghi)** hanno investigato sull'effetto dell'oleocantale sulla modulazione

delle incidenze patologiche degli A $\beta$  oligomeri (A $\beta$ ) nei neuroni e negli astrociti.

I risultati hanno mostrato che l'Oleocantale ha ostacolato le proteine sinaptiche A $\beta$ -indotte, SNAP-25 e PSD-95, eattenuato l'infiammazione indotta da A $\beta$ .

Quest'ultima era caratterizzata dall'aumento di interleuchina-6 (IL-6) e dalla sovraregolazione della proteina acida fibrillare gliale (GFAP) che sono state ridotte dall'oleocantale.

In conclusione, questo studio arriva ad aggiungere altro supporto al ruolo dell'oleocantale nei confronti della patologia del morbo di Alzheimer. Batarseh YS, Mohamed LA, Al Rihani SB, Mousa YM, Siddique AB, El Sayed KA, Kaddoumi A.

*In sintesi:*

**L'Oleocantale riduce la tossicità degli oligomeri A $\beta$  nella malattia dell' Alzheimer.**

L'Oleocantale riduce la tossicità degli oligomeri A $\beta$  associati alla patogenesi della malattia dell' Alzheimer. I risultati hanno mostrato che l'oleocantale previene la deregolazione di specifiche proteine nei neuroni e attenua l'infiammazione che viene generata.

In conclusione, l'oleocantale sembra svolgere un ruolo molto importante nel trattamento della malattia. Riduce significativamente la tossicità degli oligomeri A $\beta$  associati alla malattia dell' Alzheimer e può costituire un potenziale trattamento futuro per la malattia.

### *19. L'Oleocanhale esercita un'attività anti-melanoma e inibisce la via di segnalazione STAT3.*

In questo studio **Gu Y e altri (colleghi)** hanno esplorato gli effetti dell'oleocantale (OC) sui tre processi nel melanoma e investigato i meccanismi sottostanti. In vitro, l'OC ha soppresso la proliferazione, la migrazione, l'invasione, nelle cellule di melanoma ed endoteliali vascolari ombelicali umane, e in più ha indotto l'apoptosi e soppresso la formazione del tubo neurale neurale, rispettivamente. Gli studi in vivo hanno mostrato una potente attività nel sopprimere la crescita del tumore. Inoltre, l'OC ha soppresso la proliferazione e l'angiogenesi. E' stato anche scoperto che l'OC inibisce le metastasi del melanoma in un tipo di metastasi polmonare. Meccanicamente, l'OC ha soppresso significativamente la fosforilazione del trasduttore del segnale proteico e l'attivatore della

trascrizione 3 (STAT3), e, inoltre, ha diminuito e inibito, rispettivamente, la localizzazione nucleare STAT3 e l'attività trascrizionale. L'OC ha anche sottoregolato i geni bersaglio di STAT3, inclusi Mcl-1, Bcl-xL, MMP-2, MMP-9, VEGF, che sono coinvolti nell'apoptosi, nell'invasione e nell'angiogenesi del melanoma.

Questi risultati supportano ulteriori indagini sull'OC come potenziale farmaco anti-melanoma. *Oncol Rep.* 2017 Jan;37(1):483-491. doi: 10.3892/or.2016.5270. Epub 2016 Nov 23. Gu Y, Wang J, Peng L.

*In sintesi:*

### **L'effetto benefico dell'oleocantale sul melanoma**

In questo studio Gu Y e altri (colleghi) hanno esplorato gli effetti dell'oleocantale (OC) sul melanoma e hanno studiato i meccanismi.

Gli esperimenti condotti sulle cellule hanno mostrato una soppressione della crescita del tumore, della migrazione e della penetrazione del melanoma.

Inoltre, il trattamento animale con oleocantale ha portato ad una significativa inibizione della crescita del tumore, attraverso vari percorsi biochimici. Questi risultati

supportano gli studi futuri sull'OC come farmaco contro il melanoma.

L'oleocantale è un potenziale farmaco anti-melanoma, poiché ha mostrato una potente attività nel sopprimere la crescita tumorale e inibire le metastasi del melanoma, influenzando proteine specifiche che sono importanti per la crescita del tumore e le sue metastasi.

## ▪ OLEACINA

### *1. Gli effetti dei polifenoli dell'olio d'oliva sul danno ossidativo eritrocita.*

In questo lavoro, **Pavla-Martins e altri** (colleghi) hanno studiato la capacità dell' oleacina di proteggere i globuli rossi (RBC) dal danno ossidativo. Lo stress ossidativo in vitro degli RBC è stato indotto dall'iniziatore radicalico solubile in acqua 2,2'azobis (2amidinopropane) di cloridrato e le variazioni sono state valutate mediante microscopia ottica o mediante la quantità di emolisi. L'Oleacina ha dimostrato di proteggere significativamente i globuli rossi dal danno ossidativo, in modalità dose-dipendente. L'Oleacina ha avuto l'effetto più potente a 20 mM, fra gli altri polifenoli. Anche a 3 mM, l'oleacina aveva ancora un'importante attività protettiva. Per la prima volta è stato dimostrato che l'oleacina può svolgere un ruolo protettivo degno di nota nei confronti della lesione ossidativa indotta dai ROS nelle cellule umane, dal momento che sono bastate dosi più basse di questo composto per proteggere i globuli rossi in vitro dall'emolisi mediata dall'ossidazione.

*Paiva-Martins F et al., Mol Nutr Food Res. 2009*



*In sintesi :*

## **L'Oleaceina protegge i globuli rossi (RBC) dalle lesioni ossidative**

In questo lavoro, Pavla-Martins e i suoi colleghi hanno studiato la capacità dell' oleacina di proteggere i globuli rossi (RBC) dal danno ossidativo. L'Oleacina ha dimostrato di proteggere significativamente i globuli rossi dal danno ossidativo, in modalità dose-dipendente. Anche a bassi dosaggi ha mostrato un notevole ruolo protettivo per i globuli rossi. L'Oleaceina protegge i globuli rossi dall'emolisi ossidativa mediata, anche a bassi dosaggi.

## *2. Oleacina. Passaggio dalla dieta mediterranea a potenziale farmaco antiaterosclerotico*

L'Oleacina, a causa della sua abbondanza nell'olio d'oliva, può svolgere un ruolo speciale nel ridurre la progressione dell'aterosclerosi. Sono state documentate alcune bioattività del fenolo oleacina come antiossidante, anti-infiammatorio, anti-proliferativo e antimicrobico. Ci sono anche prove della biodisponibilità dell'oleaceina negli esseri umani. Tuttavia, a causa della mancanza di dati clinici, sono necessari ulteriori studi per fornire informazioni sull'utilità di questo composto

nella terapia antiaterosclerotica. *Marek Naruszewicz et al, Current Pharmaceutical Design, 2015*

*In sintesi :*

## **Oleacina: un potenziale farmaco antiaterosclerotico**

L'Oleacina può svolgere un ruolo speciale nel ridurre la progressione dell'aterosclerosi, la causa più importante di ictus o infarto. Alcune bioattività di oleacina sono già state documentate, ma sono necessari ulteriori studi sull'utilità di questo composto nella terapia antiaterosclerotica.

L'Oleacina svolge un ruolo speciale nel ridurre la progressione dell'aterosclerosi, la causa più importante di ictus o infarto.

### *3. L'Oleacina potenzia l'attività antinfiammatoria dei macrofagi umani aumentando l'espressione del recettore CD163.*

Lo studioso **Filipeke altri** (colleghi) hanno preso in esame l'oleacina per vedere se potesse aumentare l'espressione del recettore CD163 e IL10, nonché la secrezione

intracellulare della proteina emoglobina ossea 1 (HO1) nei macrofagi umani. L'effetto dell' oleacina (10 e 20  $\mu\text{mol} / \text{l}$ ) o dell'oleacina insieme a complessi di emoglobina (Hb) e aptoglobina 11 (Hp11) o di aptoglobina 22 (Hp22) sull'espressione dei recettori IL10 e CD163 è stata determinata mediante citometria a flusso. La secrezione intracellulare di HO1 nei macrofagi è stata studiata mediante campione di immunoassorbimento enzimatico (ELISA). L'Oleacina, insieme ai complessi HbHp11 o HbHp22, ha stimolato l'espressione di CD163 (30-100 volte), IL10 (170-300 volte) e la secrezione di HO1 (60-130 volte) dopo 5 giorni di co-incubazione. I risultati hanno suggerito che l'oleacina migliora l'attività antinfiammatoria dei complessi di emoglobina con aptoglobina 11 e 22 e potrebbe svolgere un ruolo potenziale nella prevenzione delle malattie infiammatorie correlate all'aterosclerosi. *Filipek A et al., Phytomedicine. 2015*

*In sintesi :*

**L'effetto antinfiammatorio dell'oleaceina e i meccanismi d'azione**

Filipek e altri suoi colleghi hanno esaminato la capacità della oleacina di accrescere la produzione di specifiche proteine anti-infiammatorie.

In particolare, l'oleacina è associata a specifici componenti del sangue e induce la produzione di alcune proteine anti-infiammatorie o di proteine correlate all' infiammazione. Sembra quindi che l'oleacina possa svolgere un ruolo importante nella prevenzione delle malattie infiammatorie legate all'aterosclerosi.

L'Oleacina migliora l'attività anti-infiammatoria di specifici complessi e potrebbe giocare un ruolo potenziale nella prevenzione delle malattie infiammatorie correlate all'aterosclerosi.

#### *4. L'oleuropeina e l'oleacina possono ripristinare le funzioni biologiche delle cellule progenitrici endoteliali compromesse da angiotensina II attraverso l' attivazione della ossigenasi1 Nrf2 / eme*

E' stata presa in esame l'Oleacina per constatare se è in grado di proteggere le celluleprogenitrici endoteliali EPC dalla compromissione delle loro funzioni dovuta alla

senescenza cellulare indotta dall' angiotensina. Le cellule CD31 (+) / VEGFR2 (+) sono state coltivate con angiotensina in presenza o assenza di concentrazioni crescenti (da 1,0 a 10,0  $\mu$ M) di oleacina. Paragonate alle cellule trattate con angiotensina II, le EPCs esposte ad oleaceina prima dell'angiotensina II hanno mostrato un significativo aumento dell'attività di proliferazione e telomerasi e una diminuzione della percentuale di cellule senescenti e della formazione intracellulare di ROS. L'Oleaceina ha rigenerato la migrazione, l'adesione e la formazione del tubo neurale di EPC diminuita dall'angiotensina II, in modo dipendente dalla concentrazione. Questo effetto era correlato all'attivazione del fattore di trascrizione del (Nrf2) correlato al NFE2 e all'aumento dell'espressione dell'eme ossigenasi1 (HO1).  
*Parzonko A , Czerwińska ME, Kiss AK, Naruszewicz M. Phytomedicine. 2013*

*In sintesi :*

**L'Oleaceina protegge le cellule dall'invecchiamento**

E' stata presa in esame l'Oleacinaper vedere se è in grado di proteggere le cellule dall'invecchiamento, ovvero dalla loro morte. Le cellule progenitrici endoteliali esposte adoleaceina hanno mostrato un aumento significativo di proliferazione in modalità dose-dipendente.

L'oleaceina protegge le cellule dall'invecchiamento e dalla morte in modalità dose-dipendente

### *5. Semisintesi in un'unica fase dell' oleacina e determinazione come inibitore della 5-lipossigenasi.*

La 5-lipossigenasi è un bersaglio diretto per l'oleacina con un potenziale inibitorio (IC50: 2  $\mu$ M)più potente dell'oleocantale e dell'oleuropeina. Questo enzima catalizza i primi passinella biosintesi dei leucotrieni proinfiammatori. La ricerca ha presentatouna soluzione alternativa all'isolamento o alla sintesi totale per l'approvvigionamento dioleacina, facilitando così l'ulteriore sviluppo come potenziale agente anti-infiammatorio. *Vougiannopoulou K et al., J Nat Prod. 2014*

## *6. L'Oleacina può inibire la destabilizzazione delle placche carotidee nei pazienti ipertesi. Impatto sulla proteina gruppo 1 ad alta mobilità*

Lo scopo della ricerca era quello di studiare il potenziale ruolo dell'oleacina nell'attenuazione della destabilizzazione della placca carotidea in vivo.

L'Oleacina, con le concentrazioni di 10 e 20  $\mu\text{M}$  ( $P < 0,001$ ) ha ridotto in modo significativo la secrezione di HMGB1 (fino al 90%), delle proteine MMP-9 (fino all'80%), del complesso di proteine MMP-9 / NGAL (fino all'80%) e del TF (oltre il 90%) della placca trattata, rispetto al controllo. Allo stesso tempo, il rilascio di IL-10 e HO-1 è aumentato di oltre l'80% ( $P < 0,001$ ).

Questi risultati indicano che l'oleacina possiede capacità di attenuare la destabilizzazione della placca carotidea e potrebbe essere potenzialmente utile nella riduzione del rischio di ictus ischemico. *Phytomedicine*. 2017 Aug 15;32:68-73. doi: 10.1016/j.phymed.2017.06.004. Epub 2017 Jun 13.

Filipek A1, Czerwińska ME1, Kiss AK1, Polański JA2, Naruszewicz M3.

*In sintesi:*

**L'Oleacina riduce il rischio di ictus ischemico**

L'Oleacina ha un effetto contro la destabilizzazione delle placche carotidee, influenzando la produzione di proteine specifiche associate all'aterosclerosi.

Esperimenti in vivo hanno dimostrato che l'oleacina ha il potenziale per attenuare la destabilizzazione delle placche carotidee e può essere utile nel ridurre il rischio di ictus ischemico.

L'oleacina è in grado di attenuare la destabilizzazione della placca carotidea e potrebbe essere potenzialmente utile nella riduzione del rischio di ictus ischemico.



## ▪ AGLICONE LIGSTROSIDE

### *1. Secoiridoidi dell'oliva e analoghi semisintetici di bioisostere per il controllo del carcinoma mammario metastatico.*

Nello studio di **Busnena e altri** (colleghi), l'aglicone ligstroside ha mostrato la migliore attività antimigratoria contro il ceppo cellulare MDAMB231 altamente metastatico della mammella umana. In generale, gli esteri di tirosolo hanno mostrato attività migliori rispetto agli analoghi di carbammato. Gli esteri di tirosolo con un acido fenolico contenente il donatore nel legame a idrogeno e / o gruppi di accettanti in posizione 'para' (1) hanno migliori attività inibitorie anticancro e c-MET. I secoiridoidi dell'olio d'oliva, come l'aglicone ligstroside sono eccellenti supporti per la progettazione di nuovi inibitori del c-MET. *Busnena BA, Bioorg Med Chem. 2013*

*In sintesi:*

**L'Aglicone ligstroside contro il cancro al seno**

Nello studio di Busnena e altri (colleghi), l'aglicone ligstroside ha mostrato la migliore attività antimigratoria negli esperimenti condotti su cellule di cancro al seno umano, altamente metastatiche. Per la sua particolare struttura chimica, inibisce l'attività di una specifica proteina, la proteina c-MET, associata allo sviluppo di tumori maligni. L'aglicone ligstroside ha mostrato la migliore attività antimigratoria contro le cellule del cancro mammario umano, altamente metastatico.

*(1) Sebbene i prefissi orto- (o-), meta- (m-) e para- (p-) siano ormai desueti, il loro uso è noto soprattutto per la loro applicazione ai vari isomeri disostituiti dei derivati benzenici, introdotta dal chimico Wilhelm Körner[1] a partire dal 1866.*

## *2. Effetti oncogenitabAnti-HER2 (erbB-2) dei composti fenolici direttamente isolati dall'olio di oliva extravergine commerciale (EVOO)*

**Menendez** e altri (colleghi), nella loro ricerca, hanno esplorato la capacità dell'aglicone ligstroside di modulare nelle cellule epiteliali mammarie umane il fenotipo, trasformato in vitro, del recettore indotto tirosina-chinasi HER2. Usando cellule epiteliali mammarie normali MCF10A è stata inoltre determinata la relazione tra la struttura chimica dell'aglicone ligstroside e le sue attività inibitorie

sulla funzione della tirosina chinasi dell'oncoproteina HER2. Confrontate con cellule non trattate, le cellule MCF10A / HER2, trattate con aglicone ligstroside, sono cresciute meno densamente, significativamente più grandi in volume, e mostravano una profonda riorganizzazione dei rapporti cellula-cellula con la comparsa di molteplici estrusioni. L'aglicone ligstroside era uno degli inibitori più attivi dell'espressione di HER2 nelle cellule MCF10A / HER2, con una riduzione del 68% e IC50 10 $\mu$ M. La sovraespressione di HER2 ha ulteriormente promosso una sensibilità esacerbata agli effetti apoptotici dell'aglicone ligstroside. Queste scoperte supportano molecolarmente prove epidemiologiche che rivelano che gli effetti anti-cancro al seno dell'aglicone contro il ligstroside colpiscono principalmente l'insorgenza di tumori della mammella che sovra-esprimono il recettore tirosina-chinasi di tipo I HER2 ma suggeriscono, pure, che la sua stereochimica potrebbe fornire una piattaforma eccellente e sicura per la progettazione di nuovi farmaci HER2 anti-cancro al seno. *Javier A Menendez et al., BMC Cancer 2008*

*In sintesi:*

**L'effetto dell'aglicone ligstroside sul cancro al seno.**

Menendez e altri (colleghi) nel loro studio hanno esplorato la capacità dell'aglicone ligstroside di modulare il recettore tirosina-chinasi HER2 indotto, che è presente in grandi quantità nelle cellule del cancro al seno e causa la loro proliferazione incontrollata. L'aglicone ligstroside era uno degli inibitori più attivi dell'espressione di HER2 nelle cellule, con una riduzione del 63%, anche in dosi molto piccole e alla fine le cellule tumorali sono state portate alla morte cellulare programmata. Questi risultati forniscono una piattaforma eccellente e sicura per la progettazione di nuovi farmaci anti-cancro per il cancro al seno.

L'aglicone ligstroside inibisce la crescita del cancro al seno. Provoca una riduzione del numero di recettori tirosina-chinasi HER2, che sono presenti in grandi quantità nelle cellule del cancro al seno e portano alla loro proliferazione incontrollata.

## ▪ AGLICONE OLEUROPEINA

### *1. Il polifenolo Oleuropeina Aglycone protegge i topi TgCRND8 contro la patologia della placca A $\beta$*

Nella loro ricerca, **Grossi e altri** (colleghi) hanno utilizzato due cavie transgeniche TgCRND8, che sovra esprimono le mutazioni svedesi e indiane nella proteina umana precursore dell'amiloide, per esaminare in vivo gli effetti di 8 settimane di integrazione alimentare a base di aglicone oleuropeina alla dose di 50 mg / kg. L'integrazione alimentare di aglicone oleuropeina migliora fortemente le prestazioni cognitive di topi giovani o di mezza età TgCRND8. L'analisi di immunofluorescenza del tessuto cerebrale in questi topi ha mostrato livelli notevolmente ridotti di  $\beta$ -amiloide e depositi di placca. Inoltre, erano evidenti la migrazione della microglia (1) alle placche per fagocitosi e una notevole riduzione della reazione astrocitaria. Infine, il cervello di topi alimentati con aglicone oleuropeina mostrava una reazione autopagica sorprendentemente intensa, come dimostrato dall'aumento dell'espressione dei marcatori autofagici e dell'attività lisosomiale. I dati ottenuti con cellule in coltura confermano quest'ultima evidenza, suggerendo la regolazione di mTOR

da parte dell'aglicone oleuropeina. Questi risultati supportano e forniscono approfondimenti meccanicistici sugli effetti benefici contro la neurodegenerazione associata all'alzheimer dell'agnosico aglicone. *Cristina Grossi et al., 2013*

*(1) Le cellule della microglia sono un tipo di cellule della glia che si occupano della prima e principale difesa immunitaria attiva nel sistema nervoso centrale (SNC).*

*In sintesi:*

### **Gli esperimenti sui topi mostrano l'effetto benefico dell'aglicone oleuropeina sulla progressione della malattia di Alzheimer**

Nella loro ricerca, Grossi e altri (colleghi) hanno utilizzato topi speciali, che producono una speciale proteina umana mutante, associata alla malattia di Alzheimer. La dieta integrata con aglicone oleuropeina per 8 settimane alla dose di 50 mg / kg ha mostrato un notevole miglioramento delle prestazioni cognitive dei topi. L'effetto è stato anche esaminato sulla stabilizzazione della progressione della malattia attraverso l'analisi biochimica del cervello del topo, mostrando risultati significativi. Questi risultati sostengono il ruolo benefico dell'aglicone oleuropeina contro il morbo di

Alzheimer. L'integrazione alimentare con aglicone oleuropeina migliora fortemente le prestazioni cognitive di topi giovani o di mezza età, fatto che indica il suo effetto benefico sulla progressione della malattia dell' Alzheimer.

## *2.L'aglicone oleuropeina previene l'aggregazione amiloide citotossica dell'amilina umana*

Qui, **Rigacci S. e altri** (collegli) hanno studiato gli effetti sull'aggregazione di amilina e la citotossicità dell'aglicone oleuropeina. È stato dimostrato che l'oleuropeina, se presente durante l'aggregazione dell'amilina, previene costantemente la sua citotossicità sulle cellule beta pancreatiche di RIN-5F, come determinato dal test del bromuro di tetrazolio3- [4,5-dimetiltiazol-2-il] -2,5-difenilee dal test di attività della caspasi-3. E' stata dimostrata una mancanza di interazione con la membrana cellulare degli aggregati di amilina cresciuti in presenza di oleuropeina mediante microscopia a fluorescenza e permeabilizzazione delle vescicole lipidiche sintetiche. Inoltre, il campione ThT, l'analisi del dicroismo circolare e le immagini al microscopio elettronico hanno suggerito che l'oleuropeina interferisce con l'aggregazione dell'amilina, determinando un percorso diverso che salta la formazione di aggregati prefibrillari

tossici. Questi risultati forniscono una base molecolare per alcuni dei benefici potenzialmente derivanti dal consumo di olio extra vergine di oliva e aprono la strada a ulteriori studi sul possibile uso farmacologico di oleuropeina per prevenire o rallentare la progressione del diabete di tipo II. *Stefania Rigacci et al., 2009*

*In sintesi:*

### **L'effetto benefico dell'aglicone oleuropeina contro il diabete di tipo II**

L'amilina è una sostanza abbastanza simile all'insulina. Quando l'amilina si aggrega nelle cellule pancreatiche genera amiloide che è direttamente correlata alla patogenesi del diabete di tipo II. Nello specifico, l'aglicone oleuropeinainibisce l'aggregazione dell'amilina e la sua azione tossica sulle cellule pancreatiche. Questi risultati forniscono una base molecolare per alcuni dei benefici potenzialmente derivanti dal consumo di olio extravergine di oliva e aprono la strada a ulteriori studi sul possibile uso farmacologico dell'oleuropeina per prevenire o rallentare la progressione del diabete di tipo II.



L'aglicone oleuropeina inibisce o rallenta la progressione del diabete di tipo II, inibendo l'aggregazione e la tossicità dell'amilina nelle cellule pancreatiche, una sostanza direttamente correlata alla patogenicità della malattia.

### *3. L'effetto dell'a. oleuropeina sul cancro al seno*

**Menendez e altri** (colleghi), nel loro studio, hanno esplorato la capacità dell'aglicone oleuropeina di modulare il recettore tirosina-chinasi HER2 indotto, che è presente in grandi quantità nelle cellule del cancro al seno e causa la loro proliferazione incontrollata. L'aglicone oleuropeina si è rivelata uno degli inibitori più attivi dell'espressione di HER2 nelle cellule, con una riduzione del 63%, anche in dosi molto piccole e alla fine le cellule tumorali sono state portate alla morte cellulare programmata. Questi risultati forniscono una piattaforma eccellente e sicura per la progettazione di nuovi farmaci anti-cancro al seno.

L'aglicone oleuropeina inibisce la crescita del cancro al seno. Provoca una riduzione del numero di recettori tirosina-chinasi HER2, che sono presentati in grandi quantità nelle cellule del cancro al seno e portano alla loro proliferazione incontrollata.

*Traduzione di Daniela Ferrara su Testi dell'Università di Atene.*



## Progetto ARISTOIL

<https://aristoil.interreg-med.eu/>

Facebook - @aristoil

Linkedin - @aristoil

### Partenariato

Capofila



207C Ekviv P&A  
SalderCity NETWORK

