



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

SULFORAFANO: un possibile composto antitumorale

SULFORAFANO: a possible anticancer compound

Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente

Corso di Laurea in **Scienze Biologiche**

Docente referente: **Prof.ssa Rosamaria Fiorini**

Tesi di Laurea: **Barbarossa Sara**

Sessione autunnale **2020/2021**



Introduzione



I tumori sono diventati una grave minaccia per la salute pubblica, rappresentando una delle principali cause di morte in tutto il mondo.

Le nuove frontiere della ricerca stanno spostando l'attenzione su **prodotti naturali** a base di erbe.

Sulforafano: 4-metilsufinil-3-butenil isotiocianato



Azione del Sulforafano nel cancro al seno

Il **cancro al seno** è, secondo le statistiche, la causa principale di morte per le donne di età inferiore ai 45 anni.

Come agisce SFE?

Inibisce la **clonogenicità** delle cellule tumorali di quasi il 70% rispetto alle cellule non trattate

SFE (2,5 μM) e **lapatinib** (100 nM) potrebbero:

- Indurre efficacemente l'**apoptosi** cellulare
- Inibire la **via Akt-mTOR-S6K**

Ha un potenziale terapeutico sul **carcinoma mammario triplo negativo (TNBC)**:

Può indurre l'arresto della **fase G2/M**

Può inibire la via metabolica **Hedgehog**

Azione del Sulforafano nel cancro al fegato

Il **carcinoma epatocellulare** (HCC) è uno dei tumori più mortali e più comuni nell'uomo.

Come agisce SFE?

Può inibire la via metabolica del **fattore NF-kB** nelle cellule HCC



Aumenta la **sensibilità** delle cellule HCC alle radiazioni

Può indurre la **generazione di ROS** intracellulari e inibire la **polimerizzazione dei microtubuli**



Porta all'**apoptosi** e alla **necrosi** delle cellule HCC

Azione del Sulforafano nel cancro ai polmoni

Il **cancro ai polmoni** è la principale causa di morte per cancro nel mondo e il NSCLC rappresenta il sottotipo più frequente.

Come agisce SFE?

Inibisce la via di segnalazione intracellulare **PI3K-Akt** che promuove la proliferazione, la migrazione, l'invasione e la resistenza al trattamento

Il trattamento combinato con SFE e carboplatino promuove sinergicamente l'**apoptosi** e gli **effetti antiproliferativi** delle cellule NSCLC umane



Migliora l'effetto di **tossicità tumorale** della sola terapia convenzionale.

Azione del Sulforafano in altri tipi di cancro

L'SFE infine mostra effetti citotossici anche su altri modelli di tumori maligni:

- ✓ Tumore della **cervice uterina**
- ✓ Cancro **gastrico**
- ✓ Cellule tumorali del **colon**
- ✓ Cellule di **linfoma**
- ✓ Cellule tumorali **tiroidee**



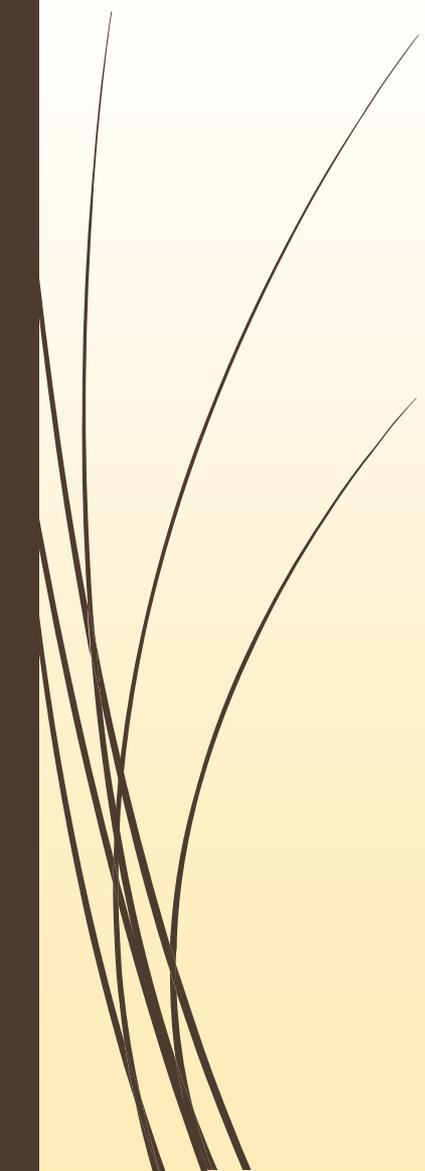
Caratteristiche del Sulforafano



- ✓ Instabile nel **mezzo acquoso**
- ✓ Instabile ad alta **temperatura**
- ✓ Citotossico ad alti **dosaggi**
- ✓ Il **dosaggio ripetuto** di SFE non provoca l'accumulo di metaboliti tossici nelle urine



Conclusioni



Negli ultimi anni l'attenzione scientifica si è rivolta all'identificazione di **composti attivi naturali**.

SFE ha effetti antitumorali significativi, ma il suo potenziale clinico, la sua efficacia ed i suoi effetti tossici devono essere studiati ulteriormente.

Bibliografia

Lavori scientifici a supporto:

Geting Wu,*¹ Yuanliang Yan,^{†‡1} Yangying Zhou,[§] Yumei Duan,*
Shuangshuang Zeng,^{†‡} Xiang Wang,^{†‡} Wei Lin,* Chunlin Ou,*
Jianhua Zhou,* and Zhijie Xu*[‡]

Sulforaphane: Expected to Become a Novel Antitumor Compound

Immagini

Tratte da:

<https://www.rimednaturalicellulite.it/10-migliori-benefici-per-la-salute-dei-semi-di-ravanello/>



Riassunto

I composti naturali sembrano essere la nuova frontiera per la battaglia contro molte malattie umane, in particolare contro i tumori. I tumori sono diventati una grave minaccia per la salute pubblica, rappresentando una delle principali cause di morte in tutto il mondo.

I trattamenti efficaci per i tumori maligni, come le radiazioni, la chirurgia ed i farmaci, comportano anche rischi differenti; in particolare gli effetti collaterali della chemioterapia possono essere tali da portare al fallimento del trattamento.

Le nuove frontiere della ricerca stanno spostando l'attenzione su prodotti naturali a base di erbe che inibiscono alcune vie di segnalazione intracellulare necessarie per la sopravvivenza della cellula, con effetti collaterali molto minori.



Una di queste sostanze è il sulforafano (4 metilsufinil-3-butenil isotiocinato), estratto dai semi di *Raphanus sativus* (ravanello), appartenente alla famiglia degli isotiocianati (ITCs).

Esso agisce sia inibendo gli enzimi di fase I che convertono l'agente cancerogeno originale in cancerogeni prossimi o finali, sia inducendo gli enzimi di fase II che detossificano i cancerogeni e ne promuovono l'escrezione dal corpo.

Il sulforafano (SFE) sembra avere una notevole efficacia, regolando potenziali biomarkers necessari per attivare o inibire le vie di segnalazione intracellulare correlate a vari tumori come quello del seno, dei polmoni, del fegato e ad altri tumori maligni.



Il **cancro al seno** è, secondo le statistiche, la causa principale di morte per le donne di età inferiore ai 45 anni; ad oggi le uniche terapie per questo tipo di tumore sono la resezione chirurgica, la radioterapia o la chemioterapia, ma spesso anche questi trattamenti sono insufficienti.

E' stato dimostrato che un pretrattamento con SFE 5 μ M inibisce la clonogenicità delle cellule tumorali di quasi il 70% rispetto alle cellule non trattate; questo dato evidenzia che il trattamento con SFE è di gran lunga più efficace di quello con SFN, un sulforafano appartenente alla famiglia degli ITCs estratto principalmente dai broccoli, che inibisce la clonogenicità solo del 30%.

SFE, inoltre, ha un potenziale terapeutico significativo sul **carcinoma mammario triplo negativo** (TNBC), una forma di carcinoma mammario privo di recettori per gli estrogeni e il progesterone ed associato ad una sovra espressione del recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER-2); dati sperimentali recenti hanno mostrato che SFE inibisce in maniera significativa la via Hedgehog (una delle principali vie di segnalazione che guidano la tumorigenesi).



Il **carcinoma epatocellulare** (HCC) è uno dei tumori più mortali e più comuni nell'uomo.

Evidenze sperimentali indicano che SFE promuove l'apoptosi delle cellule HCC attraverso la condensazione della cromatina e la frammentazione nucleare.

L'SFE inoltre induce la formazione dei ROS (specie reattive dell'ossigeno) ed inibisce la polimerizzazione dei microtubuli, causando l'apoptosi e la necrosi delle cellule HCC.

L'SFE infine aumenta la sensibilità delle cellule HCC alle radiazioni, inibendo l'attività del fattore di trascrizione nucleare NF- κ B, che è importante per lo sviluppo del cancro epatico.



Il **cancro ai polmoni** è la principale causa di morte per cancro nel mondo e il NSCLC rappresenta il sottotipo più frequente; ad oggi si è riscontrato un suo aumento sia in termini di incidenza che di mortalità.

Trattamenti delle cellule NSCLC con SFE mostrano un'inibizione significativa della via di segnalazione intracellulare PI3K-kt, che è necessaria per la proliferazione, la migrazione cellulare, l'invasione e la resistenza al trattamento, attivando vari meccanismi. L'SFE combinato con il farmaco chemioterapico carboplatino promuove sinergicamente l'apoptosi e gli effetti anti-proliferativi delle cellule NSCL umane, migliorando l'effetto della sola terapia convenzionale.

La combinazione della terapia fotodinamica con basse dosi di SFE (2µg/ml) ha avuto riscontri positivi nel **tumore della cervice uterina** inducendo l'apoptosi cellulare attraverso la sovra regolazione di caspasi 3 e caspasi 9 ed inibendo la proliferazione cellulare.



L'SFE infine mostra effetti citotossici anche su altri modelli di tumori maligni, come ad esempio sul **cancro ovarico**, sul **cancro gastrico**, sulle cellule tumorali del **colon**, sulle cellule di **linfoma** e sulle cellule tumorali **tiroidiee**.

L'SFE è instabile nel mezzo acquoso e ad alta temperatura e gli studi hanno dimostrato che le migliori temperature per la sua conservazione sono -20°C e 4°C ; inoltre, a causa della sua citotossicità, è bene valutare la sicurezza clinica delle dosi da somministrare.

La valutazione della biodisponibilità dei composti naturali è una delle principali sfide nella progettazione di test clinici per lo studio della loro attività biologica.

Una ricerca per valutare la biodisponibilità di SFE in 14 donne ha mostrato che il dosaggio ripetuto di SFE non provoca l'accumulo di metaboliti tossici nelle urine; inoltre si stanno sviluppando nanoparticelle lipidiche contenenti SFE per aumentare la sua biodisponibilità e la sua efficacia contro il cancro.



Negli ultimi anni l'attenzione scientifica si è rivolta all'identificazione di composti attivi naturali che possono essere usati per curare le malattie allo scopo di creare nuovi farmaci.

SFE ha effetti antitumorali significativi, ma il suo potenziale clinico, la sua efficacia ed i suoi effetti tossici devono essere studiati ulteriormente.





Summary

Natural compounds appear to be the new frontier for treating many human diseases, especially cancer. Cancers have become a major public health threat, representing one of the leading causes of deaths worldwide.

Effective treatments for malignant tumors, such as radiation, surgery, and drugs, have different risks; in particular, the side effects of chemotherapy can be so serious to lead to treatment failure. Recently, plant-derived products have received great attention because they can inhibit certain intracellular signaling pathways necessary for cell survival, with much fewer side effects.



One of these compounds is sulforaphane (4-methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate), a member of the isothiocyanate family (ITCs), that is derived from *Raphanus sativus* seeds.

It works both by inhibiting phase I enzymes that convert the original carcinogen into next or final carcinogens, and by inducing phase II enzymes that detoxify carcinogens and promote their excretion from the body.

Sulforaphane (SFE) appears to be highly effective, regulating potential biomarkers needed to activate or inhibit intracellular signaling pathways related to various cancers such as breast, lung, liver and other malignant tumors.

Breast cancer

Breast cancer is, according to statistics, one of the most common malignant tumors in the world, especially in women under the age of 45; at present, the only therapies for this type of tumor are surgical resection, radiotherapy or chemotherapy, but these treatments are often insufficient.

Previous research found that pretreatment with SFE, at as low concentration as 5 μM , inhibited cell clonogenicity by nearly 70% in breast cancer cells, when compared to untreated cells. This indicates that SFE might be considered more effective anticancer drug than SFN, a sulforaphane belonging to the family of ITCs extracted mainly from broccoli, which inhibits clonogenicity by only 30%.

Besides SFE has a significant therapeutic potential in triple negative breast cancer (TNBC), a form of breast cancer lacking estrogen and progesterone receptors and associated with overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2); recent experimental data have shown that SFE significantly inhibits the Hedgehog pathway (one of the major signaling pathways driving tumorigenesis).

Hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the deadliest and most common cancers in humans. Experimental evidences have shown that SFE can promote apoptosis of HCC cells, which is morphologically manifested as chromatin condensation and nuclear fragmentation. SFE can induce the generation of intracellular ROS (reactive oxygen species) and inhibit the polymerization of microtubules, leading to the apoptosis and necrosis of HCC cells. Finally, SFE can increase the radiation sensitivity of HCC by blocking the NF- κ B pathway, which is an important pathway for the development of liver cancer.

Lung cancer

NSCLC, the most frequent subtype of lung cancer, has increased in both incidence and mortality. Treatments of NSCLC cells with SFE show a significant inhibition of the intracellular signaling pathway PI3K-kt, which is necessary for proliferation, cell migration, invasion and resistance to treatment, activating various mechanisms. Combination treatment with SFE and chemotherapy drug carboplatin synergistically promotes the apoptosis and antiproliferative effects of human NSCLC cells and enhances the tumor toxicity effect of conventional therapy alone.

Cervical cancer

The combination of photodynamic therapy with low doses of SFE (2 μ g / ml) has had positive results in cervical cancer by inducing cell apoptosis through the upregulation of caspase 3 and caspase 9 and inhibiting cell proliferation.

SFE has also cytotoxic effects on other human malignant tumor models, such as ovarian cancer, gastric and colon cancer cells, lymphoma cells and thyroid cancer cells.

SFE is unstable in aqueous medium and at high temperatures and studies have shown that -20°C and 4°C are the best temperatures for its storage; furthermore, due to its cytotoxicity, it is recommended to evaluate the clinical safety of the doses that must be administered.



The evaluation of the bioavailability of natural compounds is one of the main challenges in the design of clinical trials for studying their biological activity.

A study of the SFE bioavailability in 14 women has shown that repeated dosing of SFE could not induce accumulation of toxic metabolites in urine over time; in addition, lipid nanoparticles containing SFE have been developed to increase its bioavailability and its efficacy against cancer. In recent years, the research approach has turned to the identification of active compounds in plants that can be used to treat diseases to create new drugs.

SFE has significant anticancer effects, but its clinical potential, efficacy and toxic effects need to be further investigated.