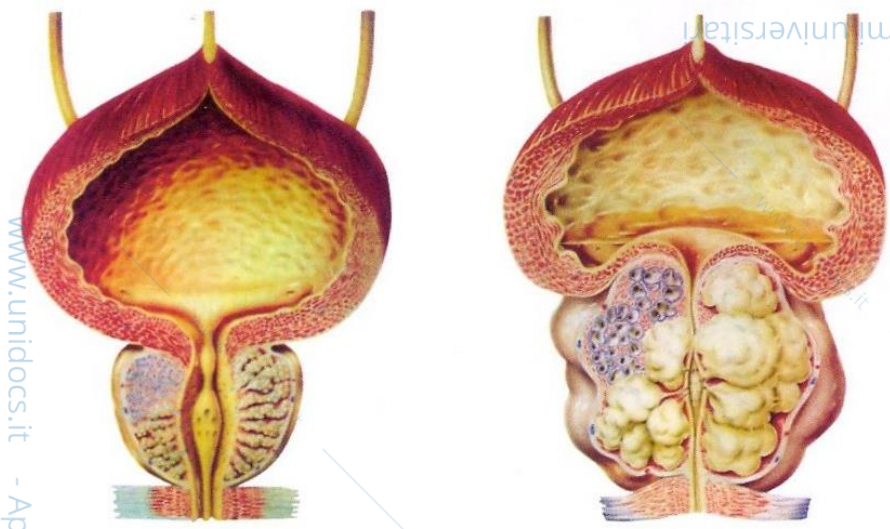
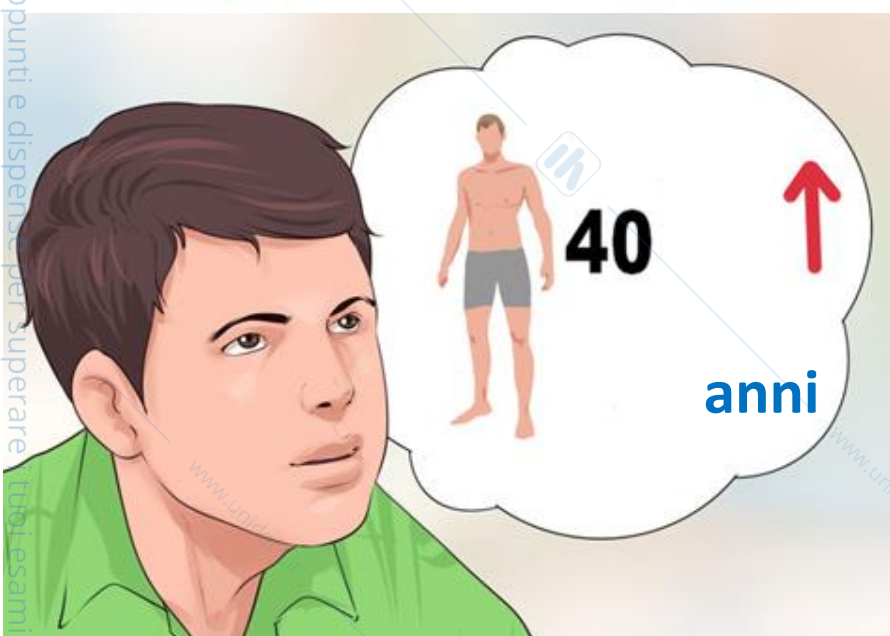
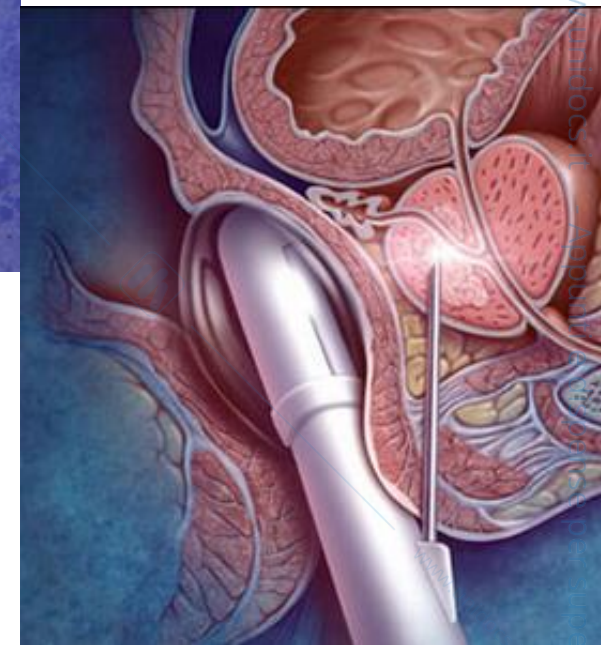


# Tè verde e prevenzione carcinoma prostatico.....





**Il tumore prostatico**  
una delle neoplasie più  
frequenti nei paesi occ



Una buona dieta e dei buoni stili di vita aiutano ad abbassarne il rischio. La stessa cosa vale per quelli ai quali sia già stato diagnosticato un tumore prostatico, per prevenirne le recidive.

- 1) Aumentare la frequenza e le porzioni di frutta
- 2) Consumare cereali integrali ed evitare le farine
- 3) Ridurre o eliminare i latticini e le carni ad alto contenuto di grassi, specialmente pancetta e salsiccia
- 4) Limitare o eliminare l'alcool
- 5) Alcuni ricercatori suggeriscono che spinaci, pompelmo d'arancia e altri alimenti possono ridurre il rischio di tumore prostatico



**Numerose evidenze supportano l'esistenza di una associazione tra il consumo dei polifenoli del tè e un ridotto rischio di tumore prostatico.**

**Il consumo di polifenoli del tè verde riduce il rischio di tumore prostatico.**

**Il tè verde riduce il rischio di tumore della prostata**

**Davalli, P.; Rizzi, F.; Caporali, A.; Pellacani, D.; Davoli, S.; Bettuzzi, S.; Brausi, M.; D'Arca, D. Anticancer activity of green tea polyphenols in prostate gland. *Oxid. Med. Longev.* 2012, 2012, 984219**

**L'epigenetica comprende tutte quelle modificazioni dell'espressione genica che non coinvolgono la sequenza dei nucleotidi che formano il DNA (metilazione dei dinucleotidi CpG, modificazione degli istoni, RNA non codificanti).**

**La regolazione epigenetica dell'espressione genica è un processo dinamico, in quanto i cambiamenti epigenetici sono sia reversibili che ereditabili.**



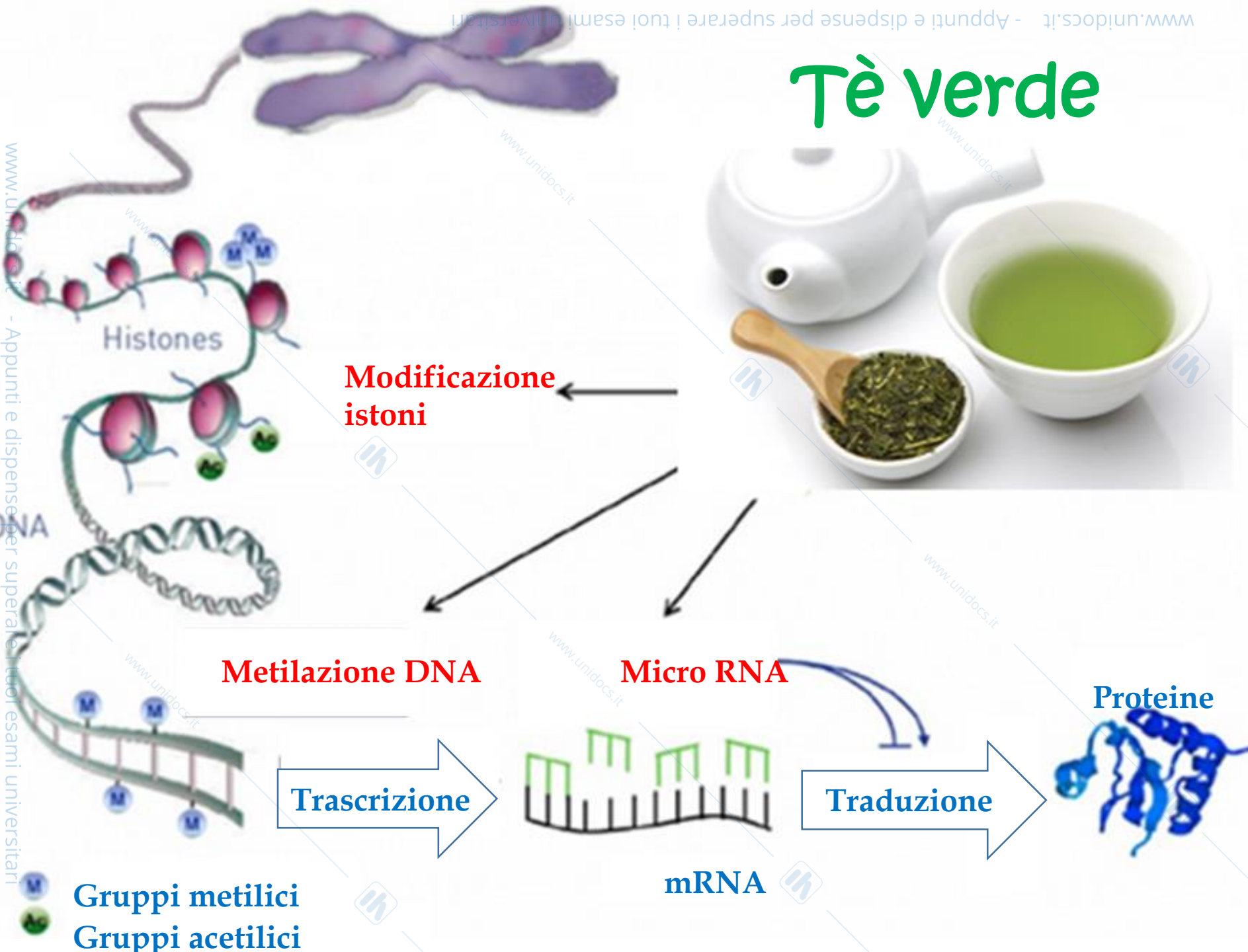
**I principali meccanismi coinvolti nella regolazione epigenetica dell'espressione genica sono:**

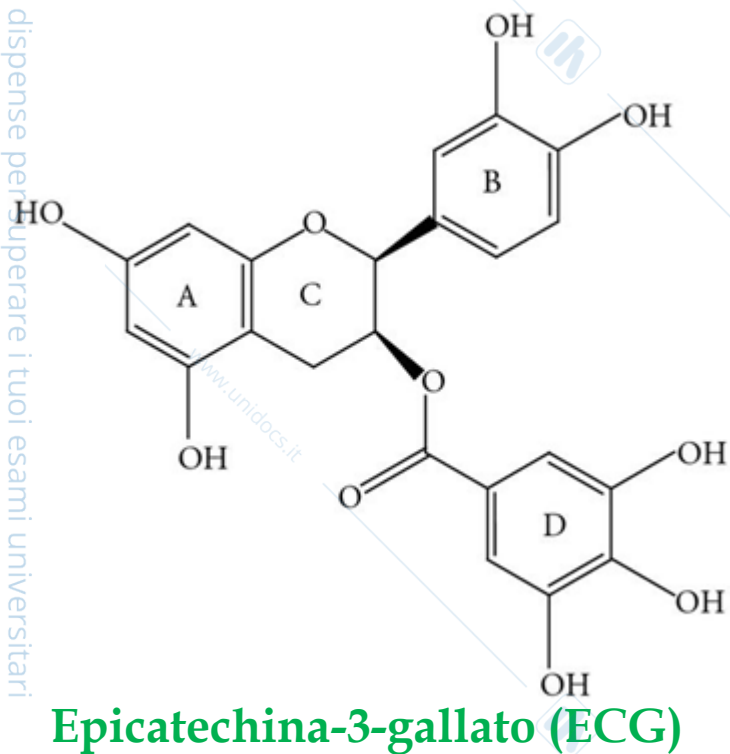
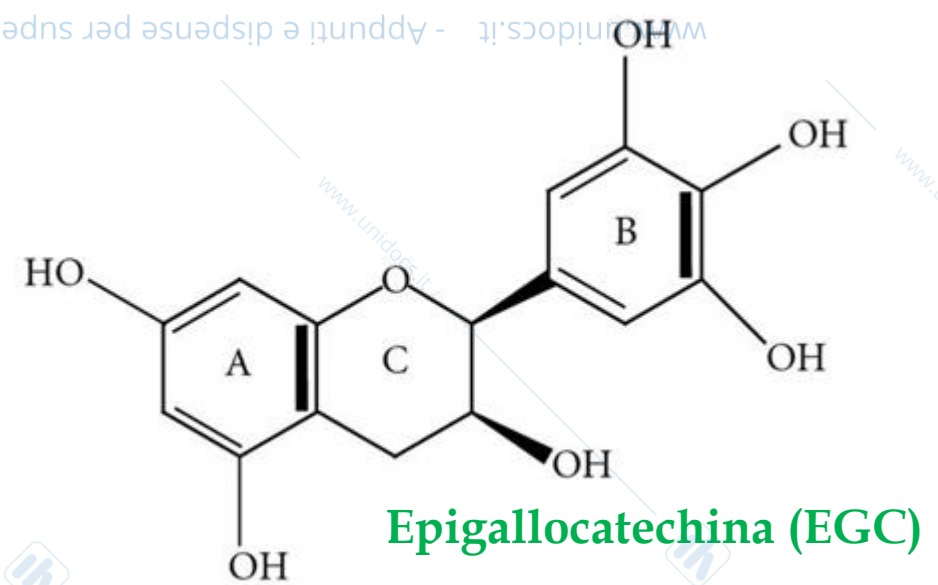
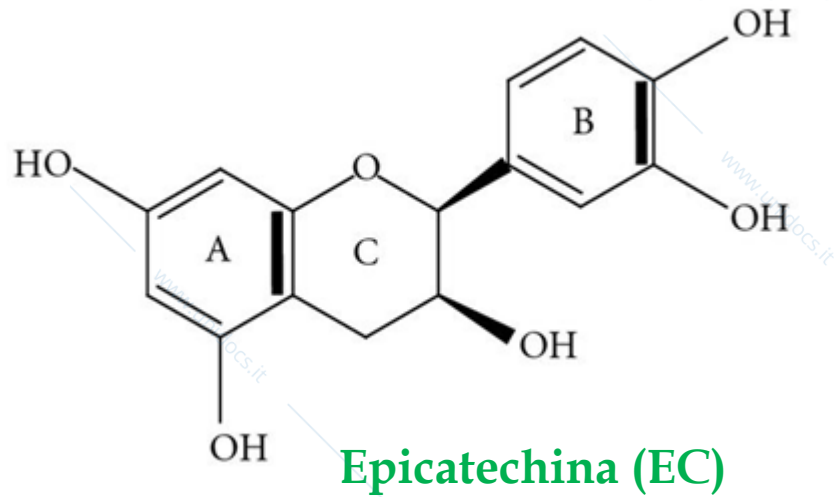
- **Metilazione dei dinucleotidi CpG**
- **Modificazione della cromatina attraverso l'acetilazione/deacetilazione delle proteine istoniche**
- **RNA non codificanti**

# Tè verde



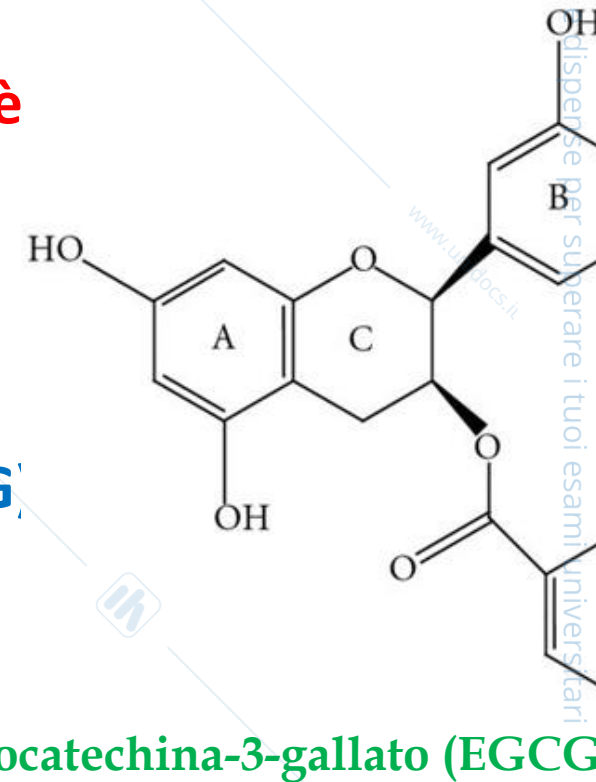
Molte malattie e, virtualmente, tutte le malattie sono caratterizzate da una **deregulation dei meccanismi epigenetici**.  
Le **catechine** dell'estratto dalle foglie essiccate della **camellia Sinensis** e altri **polifenoli** sono in grado di **interferire con i meccanismi epigenetici** e **l'espressione genica**.



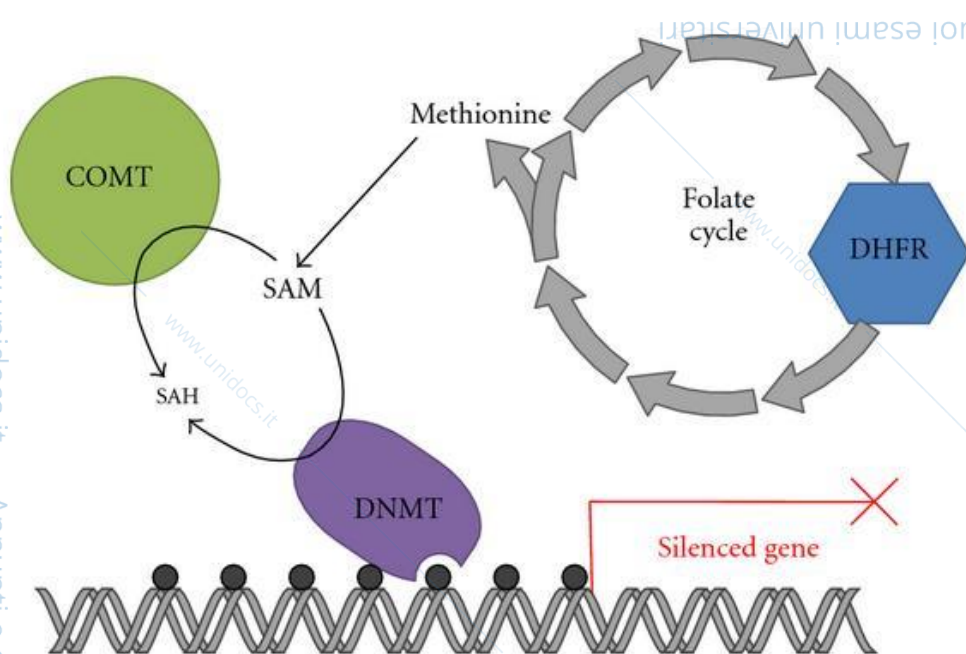


I maggiori **polifenoli** estratti dal **tè verde** sono delle **catechine**:

- Epicatechina (EC)**
- Epigallocatechina (EGC)**
- Epicatechina-3-gallato (ECG)**
- Epigallocatechina-3-gallato (EGCG)**



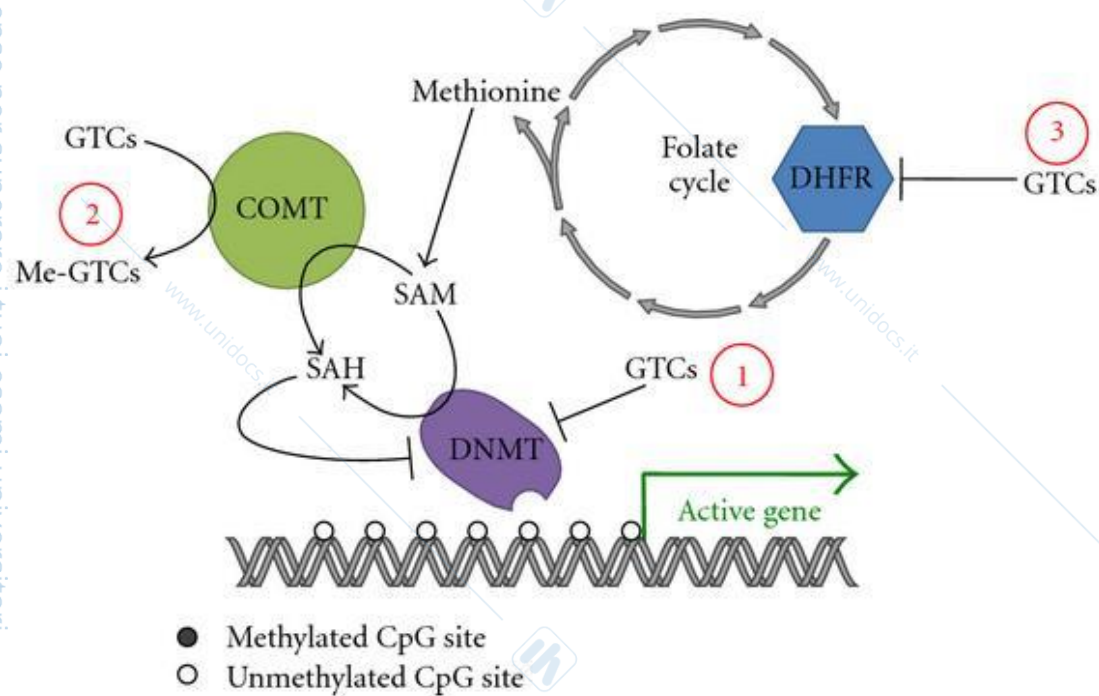
- Il **processo di metilazione** dei dinucleotidi (CpG) spegne i geni
- Nei **tessuti normali** il comportamento è bivalente:
  - a) Le isole CpG sono demetilate a livello dei promoters e degli enhancers, permettendo ai geni essere espressi
  - b) I CpG sporadici sono metilati per garantire la stabilità del genoma
- Nei **tessuti neoplastici** si ha una **deregulation** della globale condizione di metilazione:
  - a) La metilazione delle isole CpG spegne molti geni che regolano il ciclo cellulare, i geni oncosoppressori, i geni che codificano per enzimi riparatori del DNA, regolatori delle attività recettoriali, dell'apoptosi
  - b) La demetilazione dei CpG sporadici contribuisce alla caratteristica instabilità del genoma.



Le catechine del tè verde inibiscono la metilazione e l'inibizione dell'enzima DNMT.

Nei tessuti neoplastici specifici geni vengono silenziati seguito alla ipermetilazione, catalizzata dall'enzima DNMT dei loro promotori.

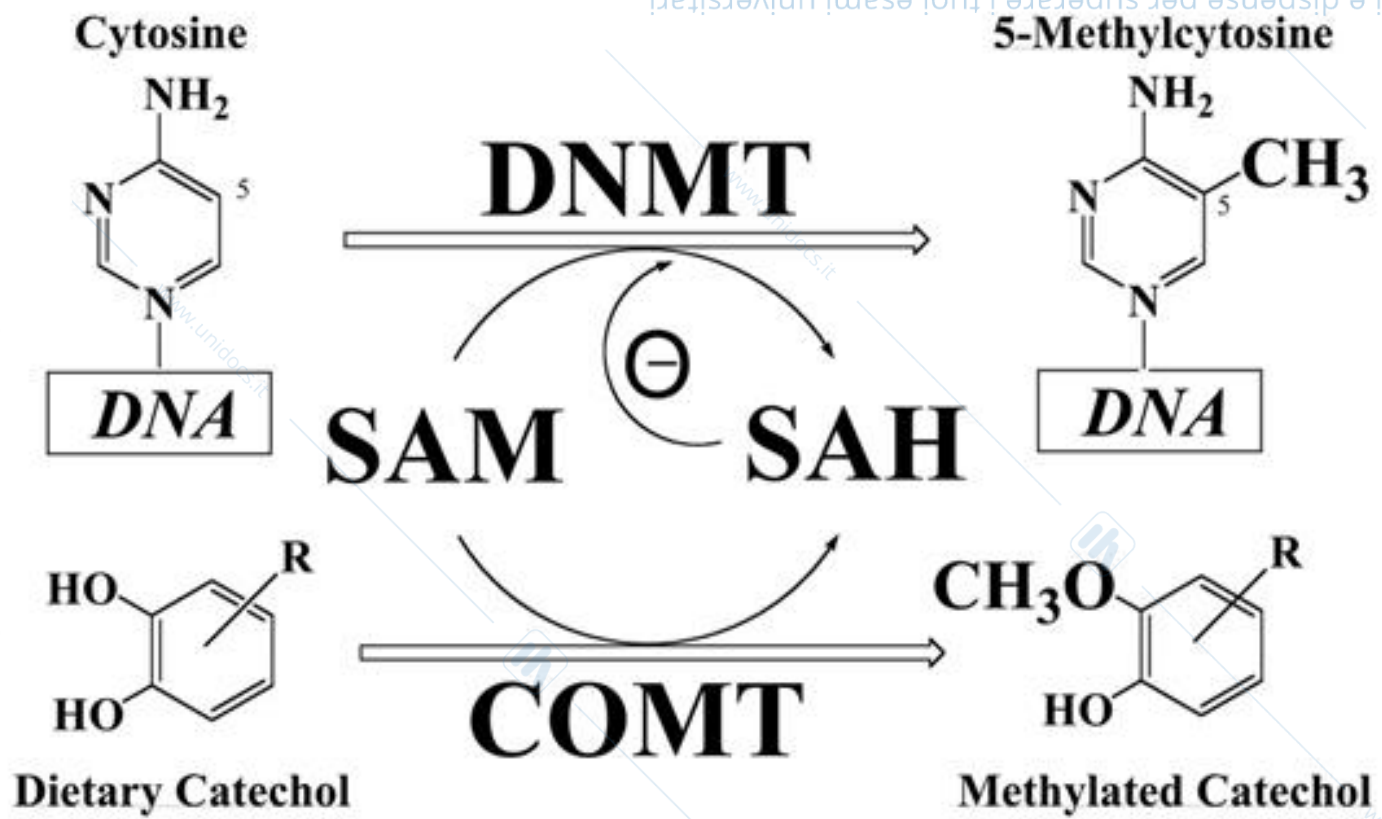
Il DNMT usa come substrato per la donazione di metile SAM (S-adenosil-L-metionina) che viene trasformata in S-adenosil-L-omocisteina. Il SAM è usato anche dall'enzima COMT (metilazione delle catechine).



In questo contesto le catechine del tè sono in grado di inibire l'enzima DNMT attraverso 3 distinti meccanismi:

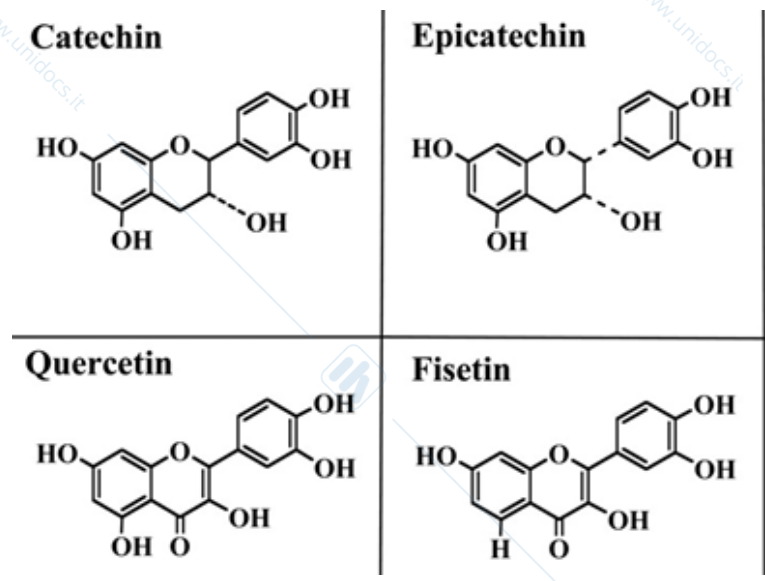
- Inibizione diretta (1)
- Le catechine vengono metilate da COMT che causa la deplezione di SAM ed accumulo di SAH che inibisce DNMT (2)
- Inibizione diretta di DHFR con interruzione del ciclo del folato che influenza negativamente il livello di SAM. L'inibizione dell'enzima DNMT comporta la ipometilazione del DNA e la riespressione dei geni precedentemente silenziati.

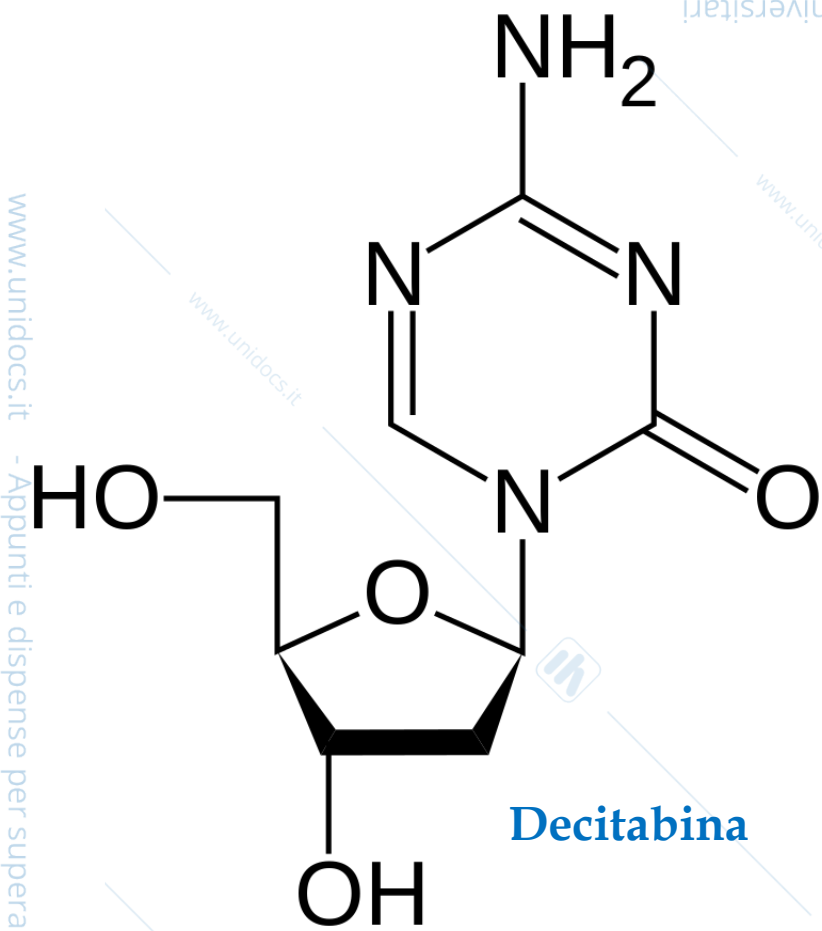
- Methylated CpG site
- Unmethylated CpG site



Sia l'enzima DNMT (metilazione del DNA) che l'enzima COMT (metilazione delle catene della dieta) usano SAM come donatore di metili. L'ingestione di polifenoli con anelli catecolici consuma SAM e fa accumulare SAH. Il SAH inibisce l'enzima DNMT.

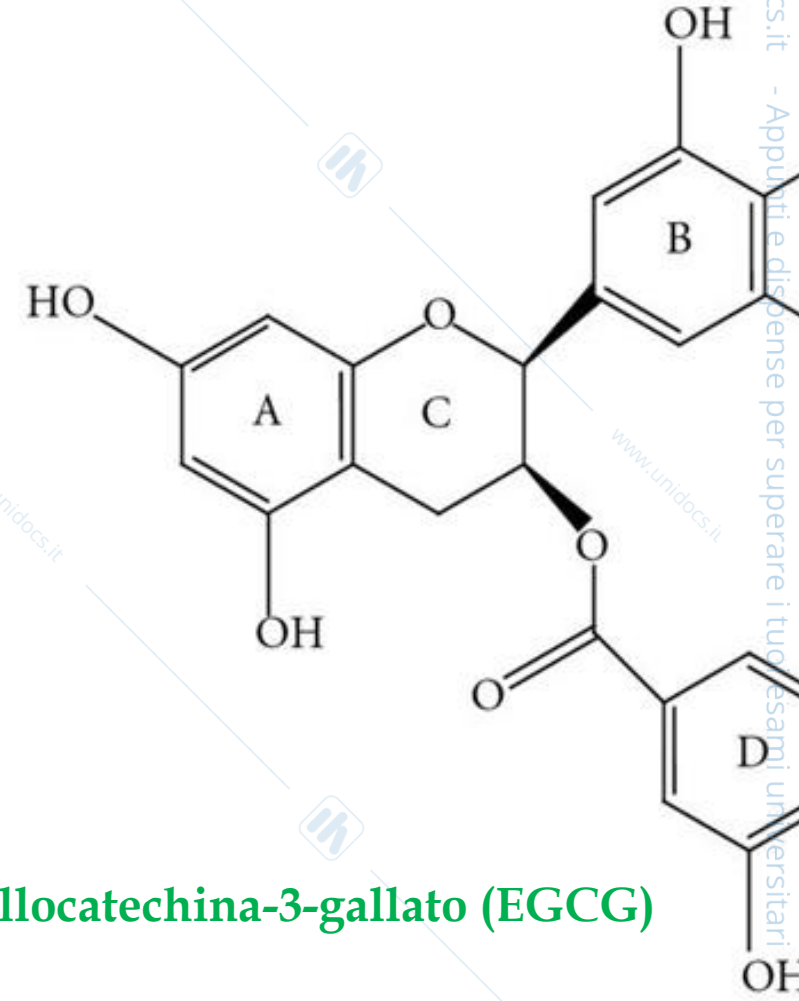
## Polifenoli contenenti anelli catecolici





Decitabina

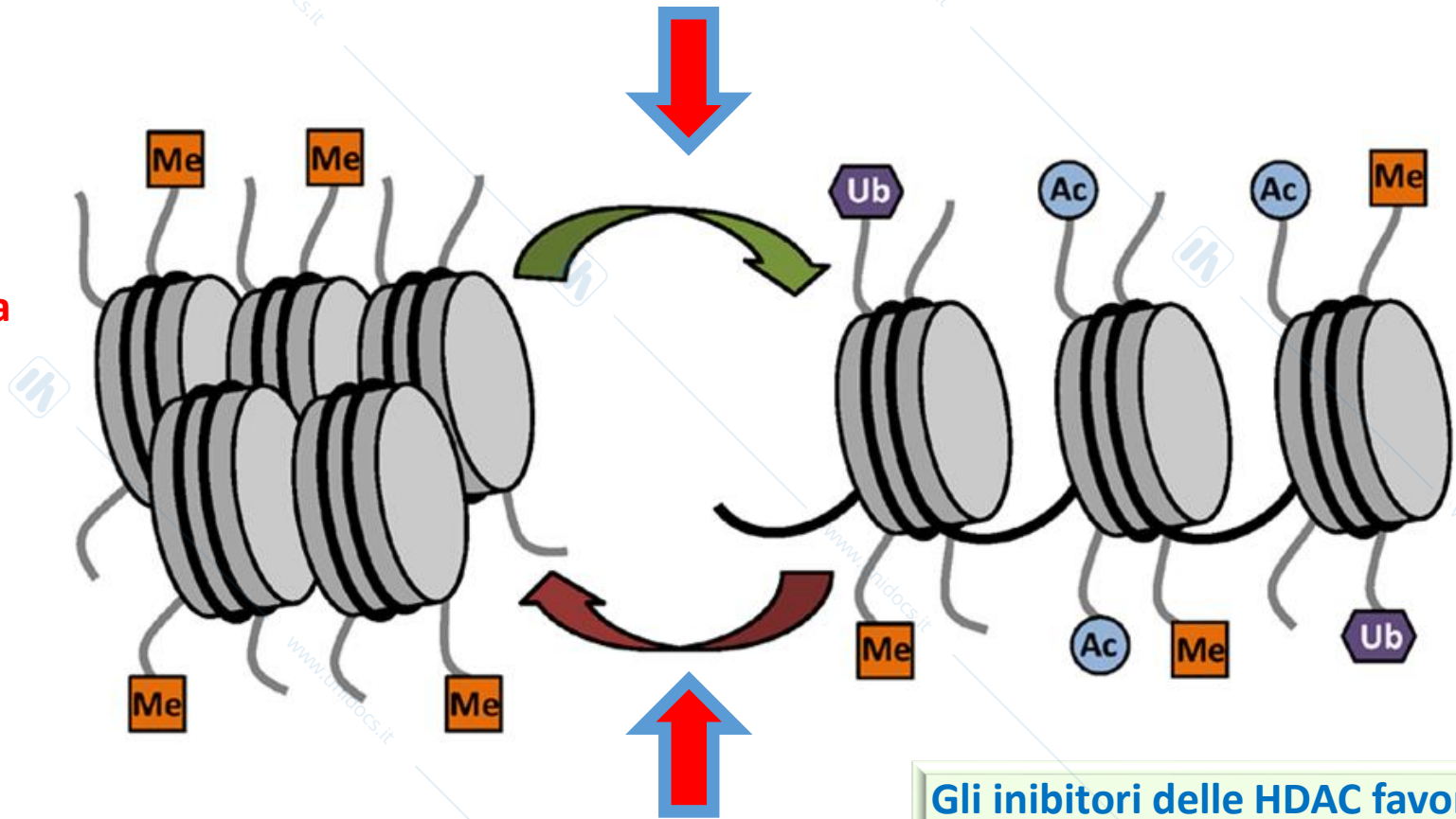
I farmaci epigenetici proposti per ridurre la metilazione hanno come contropartita l'aumento dell'instabilità del DNA. La decitabina (analogo della citosina) è un farmaco per il trattamento delle leucemie mieloproliferative come agente ipometilante inibendo l'enzima DNMT. Le catechine del tè verde, al contrario, non hanno questi effetti tossici.



Epigallocatechina-3-gallato (EGCG)

**Acetilazione  
HAT (enzima acetilasi)  
Accensione dei geni**

**Cromatina condensata  
DNA inaccessibile  
Geni spenti**



**Cromatina  
DNA accessibile  
Geni accesi**

**Polifenoli (catechine del tè verde)**

**Deacetilazione  
HDAC (deacetilasi)  
Spegnimento dei geni**

**Gli inibitori delle HDAC favoriscono l'attivazione di geni repressi in seguito al processo di acetilazione determinato dalle HAT.**

**Gli Inibitori HDAC sono stati ampiamente utilizzati in terapie psichiatriche e neurologiche in cui un certo numero di disturbi sono collegati con aberranti fenomeni di deacetilazione. Alcune sostanze naturalmente presenti negli alimenti hanno dimostrato la capacità di inibire l'HDAC, regolando l'espressione genica, in modo simile alle sostanze farmacologiche, senza senza gli effetti collaterali di queste ultime.**

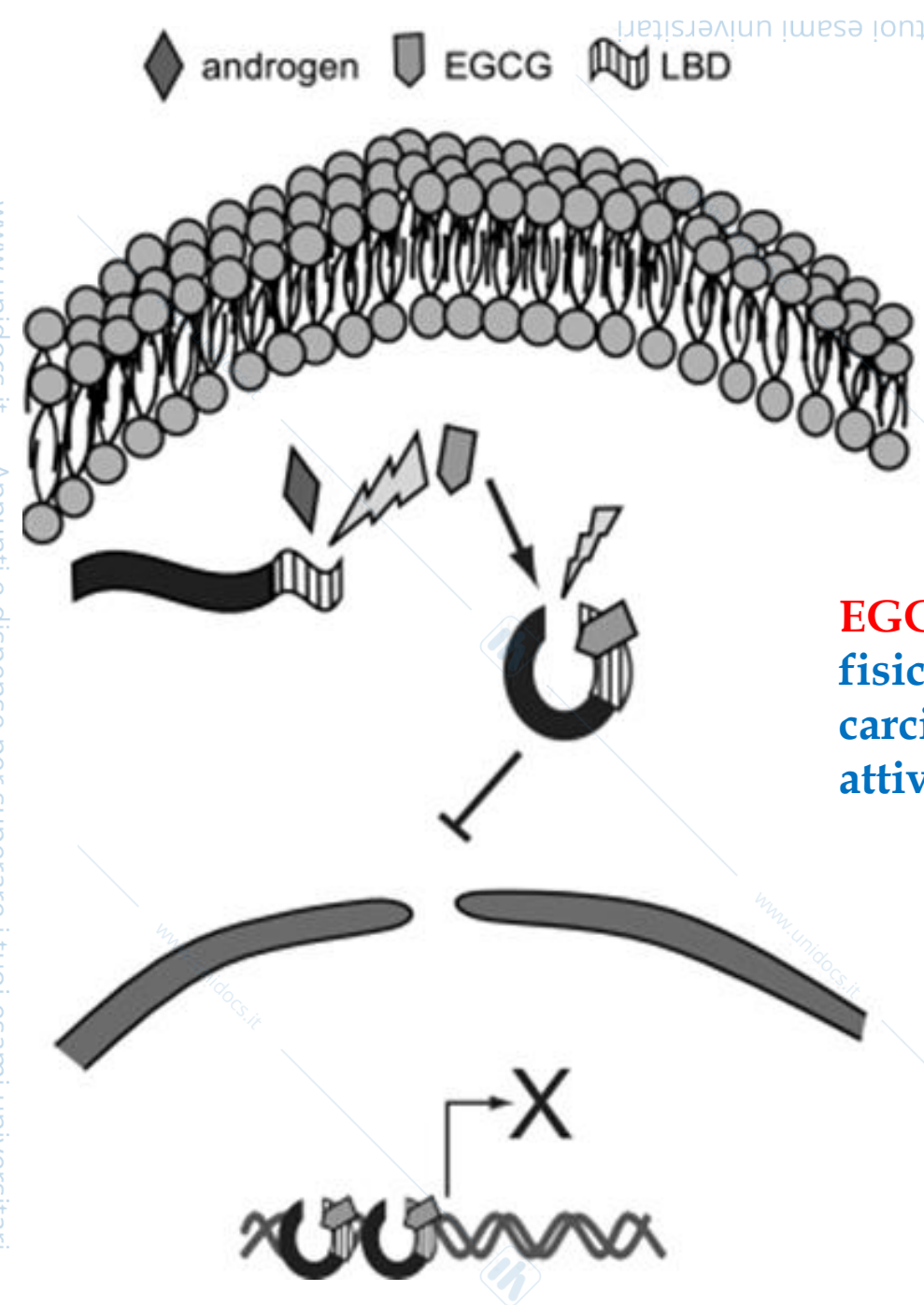
**Alcune sostanze alimentari naturali capaci di inibire HDAC sono:**

- Il solfuro di allile dell'aglio
- Le **catechine del tè verde**
- Il sulforafano delle crucifere
- La quercetina in vari frutti e nella cipolla
- Vitamina E,
- Biotina,
- Acido alfa-lipoico

Micro RNA	Polifenoli	Regolazione	Studio
miR-21	EGCG	Down	1
miR-330	EGCG	Up	1
miR-1296	Genisteina	Up	2
miR-17/92	Resveratrolo	Down	3
miR-106a/b	Resveratrolo	Down	3

- 1) I. A. Siddiqui, M. Asim, B. B. Hafeez, V. M. Adhami, R. S. Tarapore, and H. Mukhtar, "Green tea polyphenols blunt androgen receptor function in prostate cancer," *FASEB Journal*, vol. 25, no. 4, pp. 1198–1207, 2011.
- 2) S. Majid, A. A. Dar, S. Saini et al., "Regulation of minichromosome maintenance gene family by MicroRNA-1296 and genistein in prostate cancer," *Cancer Research*, vol. 70, pp. 2809–2818, 2010.
- 3) S. Dhar, C. Hicks, and A. S. Levenson, "Resveratrol and prostate cancer: promising role for microRNAs," *Nutrition and Food Research*, vol. 55, no. 8, pp. 1219–1229, 2011.

**L'EGCG down regola miR21 (oncogeno) e up regola miR330 (oncosoppressore). La Genisteina up regola miR1296 (oncosoppressore). Il Resceratrolo down regola miR17/92 e 106a/b (oncogeni).**



**EGCG** agisce come antagonista del **recettore androgenico** (cofisicamente col DHT), coinvolto nell'accrescimento cellulare carcinoma prostatico, inibendo le molecole segnale a valle de attivazione.