



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Tesi di laurea: "Gli oli essenziali quali potenziali agenti anticancro"

Relatore: Prof. Rino Ragno

Candidata: Marika Filosa
Matricola: 1530833

Anno accademico: 2015/2016



➤ **GLI OLI ESSENZIALI**

Gli oli essenziali sono complesse miscele di composti organici volatili, sintetizzati dalle piante come metaboliti secondari ed estratti da esse per distillazione in corrente di vapore.

Essi possono essere sintetizzati da tutti gli organi delle piante come fiori, foglie, frutti, gemme, semi, radici, legno e corteccia, dove vengono conservati in cellule secretorie, cavità, canali, cellule epidermiche.

I principali costituenti chimici degli oli essenziali sono: terpeni, terpenoidi, costituenti aromatici e alifatici.

A glass vial with a yellow liquid and a pipette tip, surrounded by daisies.

I costituenti chimici di un olio essenziale possono subire profonde modificazioni quanti-qualitative in relazione a una serie di variabili connesse alla pianta, all'ambiente circostante o ad interventi esterni.

I principali fattori che possono influenzare la quantità e la qualità di un olio essenziale sono:

- **la specie botanica,**
- **il chemotipo,**
- **il periodo di raccolta,**
- **i fattori ambientali,**
- **la coltivazione,**
- **la conservazione**
- **le tecniche estrattive.**

In relazione al periodo di raccolta ed estrazione è stato condotto uno studio sulla *Mentha Suaveolens* utile per determinare il periodo ottimale e il tempo d'estrazione di un olio essenziale.

Table 1. Amount of essential oil (grams) over time and relative yield % calculated on the fresh plant material.

h¹	July		August		September	
	EO (g)	Yield %	EO (g)	Yield %	EO (g)	Yield %
1	0.73	0.03	1.67	0.07	1.32	0.05
2	1.05	0.04	2.14	0.09	2.27	0.09
3	1.17	0.05	2.58	0.10	2.35	0.09
6	1.28	0.05	3.09	0.12	2.49	0.10
12	1.42	0.06	3.63	0.15	2.75	0.11
24	1.72	0.07	4.76	0.19	4.59	0.18

¹ h = extraction hours.

Possiamo affermare che in relazione all'attività biologica il periodo d'estrazione sembra avere un'importanza marginale.

La raccolta nel mese di agosto porta alla produzione più elevata di olio essenziale, mentre nel mese di luglio è stata acquisita la più alta percentuale di piperitenone ossido.

➤ IL CANCRO

Il tumore è definito come una nuova formazione tissutale, detta anche neoplasia, dovuta alla crescita e alla proliferazione abnorme di cellule, caratterizzate da un'alterata e/o da una compromessa funzionalità.

Quando la crescita cellulare è limitata ad un tessuto di un determinato distretto dell'organismo si è in presenza di un tumore benigno; se, in seguito alla loro proliferazione, le cellule neoplastiche assumono la capacità di perdere aderenza con le cellule circostanti, invadere i vasi ematici e linfatici e colonizzare altri tessuti a distanza dove continuare a riprodursi, allora le cellule possono formare metastasi e, quindi, si è in presenza di un tumore maligno.

I tumori maligni possono essere classificati mediante il sistema di classificazione TNM.

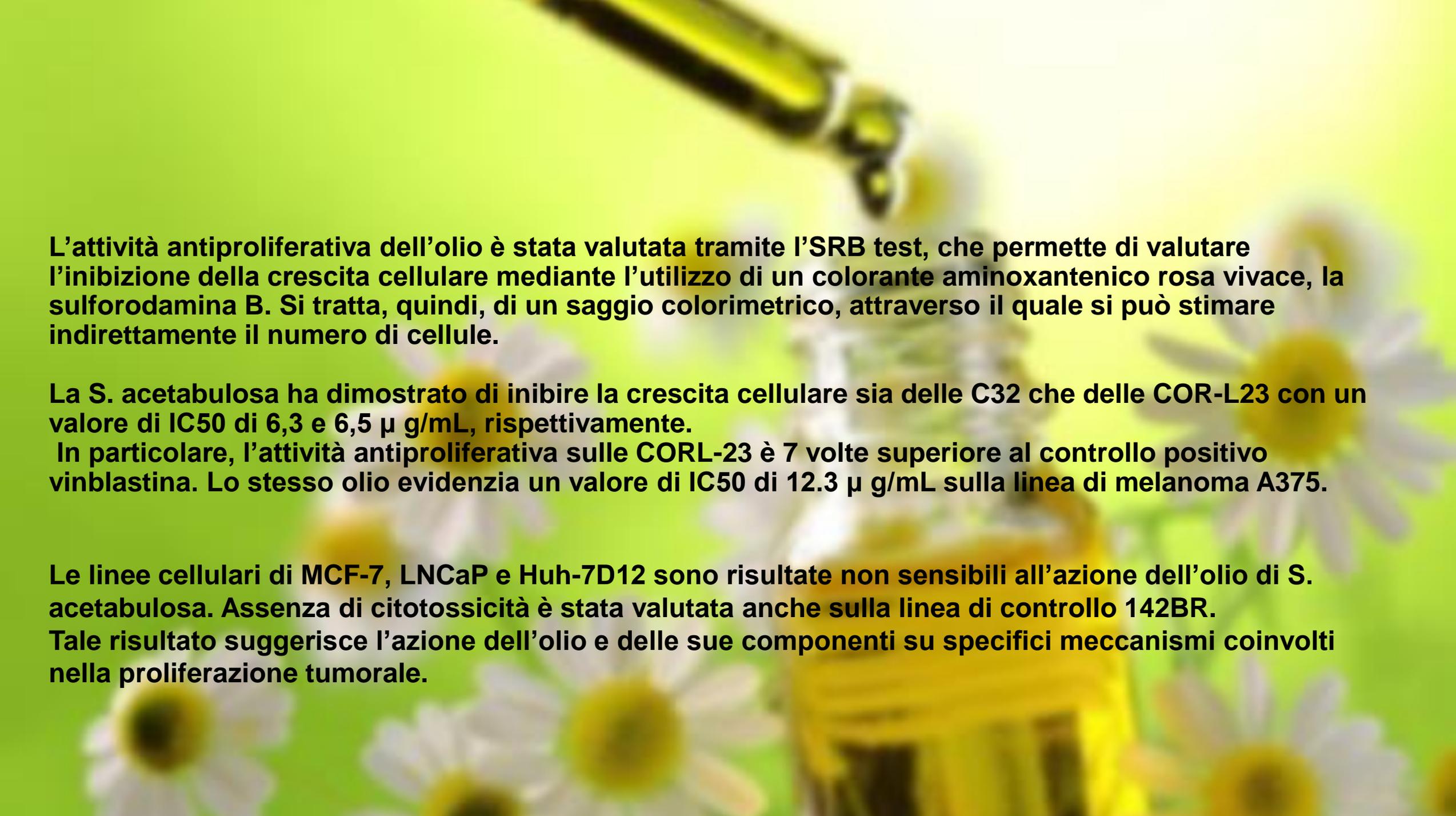
TNM			
<i>T-tumore primitivo</i>			
TX	Tumore primitivo non identificato		
T0	Non evidenza di tumore primitivo		
T1	Tumore con diametro \leq 1 cm infiltrante la sottomucosa e la muscolare propria		
T2	Tumore con diametro \leq 2 cm infiltrante la sottomucosa, la muscolare propria e/o minimamente (meno di 3 mm) la sottosierosa/mesenteriole		
T3	Tumore con diametro $>$ 2 cm e/o estesa (più di 3 mm) infiltrazione della sottosierosa/mesenteriole		
T4	Tumore infiltrante il peritoneo o altri organi Per ogni T aggiungere (m) nel caso di neoplasie multiple		
<i>N-linfonodi regionali</i>			
NX	Metastasi ai linfonodi regionali non identificabili		
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi ai linfonodi regionali		
<i>M-metastasi a distanza</i>			
MX	Metastasi a distanza non identificabili		
M0	Assenza di metastasi a distanza		
M1	Presenza di metastasi a distanza		
<i>Stadiazione</i>			
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stadio IIIa	T4	N0	M0
IIIb	qualsiasi T	N1	M0
Stadio IV	qualsiasi T	qualsiasi N	M1

Tra gli estratti naturali, gli oli essenziali costituiscono una fonte particolarmente interessante come potenziali agenti antitumorali.

Tra i principali oli essenziali possedenti attività antitumorale ricordiamo la salvia, il timo, la cannella, il limone, ecc.

L'attività citotossica dell'olio essenziale di Salvia Acetabulosa L. è stata valutata in vitro su nove linee cellulari di tumore umano:

- **carcinoma polmonare a cellule larghe COR-L23 ,**
 - **adenocarcinoma colon-rettale Caco-2,**
 - **melanoma amelanotico C32,**
 - **adenocarcinoma renale ACHN,**
 - **melanoma maligno A375,**
 - **adenocarcinoma polmonare epiteliale A549**
 - **carcinoma epatocellulare Huh-7D12 ,**
 - **adenocarcinoma mammario MCF-7 ,**
 - **adenocarcinoma prostatico LNCaP**
- utilizzando come confronto la linea cellulare normale di fibroblasti 142BR**



L'attività antiproliferativa dell'olio è stata valutata tramite l'SRB test, che permette di valutare l'inibizione della crescita cellulare mediante l'utilizzo di un colorante aminoxantenico rosa vivace, la sulforodamina B. Si tratta, quindi, di un saggio colorimetrico, attraverso il quale si può stimare indirettamente il numero di cellule.

La *S. acetabulosa* ha dimostrato di inibire la crescita cellulare sia delle C32 che delle COR-L23 con un valore di IC50 di 6,3 e 6,5 μ g/mL, rispettivamente.

In particolare, l'attività antiproliferativa sulle CORL-23 è 7 volte superiore al controllo positivo vinblastina. Lo stesso olio evidenzia un valore di IC50 di 12.3 μ g/mL sulla linea di melanoma A375.

Le linee cellulari di MCF-7, LNCaP e Huh-7D12 sono risultate non sensibili all'azione dell'olio di *S. acetabulosa*. Assenza di citotossicità è stata valutata anche sulla linea di controllo 142BR.

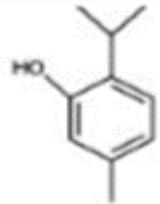
Tale risultato suggerisce l'azione dell'olio e delle sue componenti su specifici meccanismi coinvolti nella proliferazione tumorale.



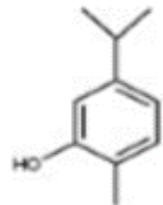
➤ **PRINCIPALI COMPONENTI DEGLI OLI ESSENZIALI POSSEDENTI ATTIVITÀ ANTITUMORALE**

Diversi costituenti terpenici degli oli essenziali, come ad esempio il β -cariofillene possono indurre la produzione di specie reattive dell'ossigeno nei mitocondri delle cellule tumorali, senza aumentare lo stress ossidativo nelle cellule normali.

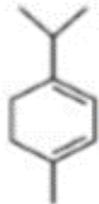
Alcuni terpenoidi presenti negli oli essenziali hanno dimostrato di essere in grado di poter riattivare il naturale processo di morte cellulare programmata (apoptosi) e ridurre la vascolarizzazione tumorale.



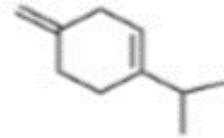
Thymol (1)



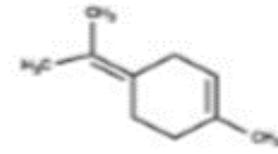
Carvacrol (2)



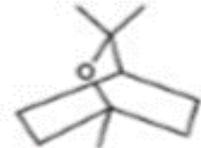
α -terpinene (3)



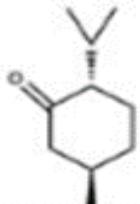
β -Terpinene (4)



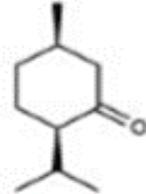
β -Terpinolene(5)



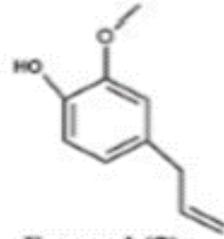
1,8-Cineol (6)



Menthone (7)



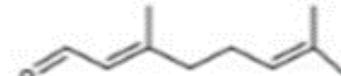
Isomenthone (8)



Eugenol (9)



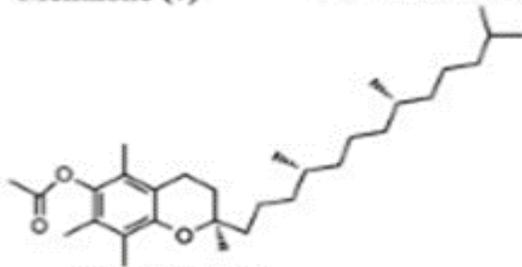
Linalool (10)



Citral (11)



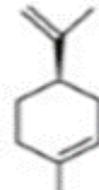
Citronellal (12)



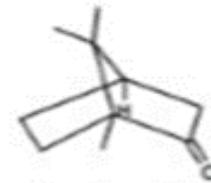
α -tocopheryl acetate (13)



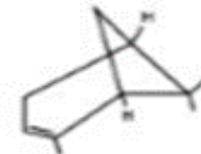
α -terpineol (14)



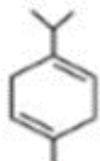
d-limonene (15)



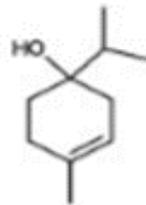
Camphor (16)



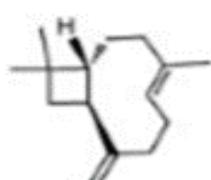
α -Pinene(17)



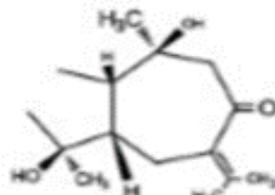
β -Terpenene(18)



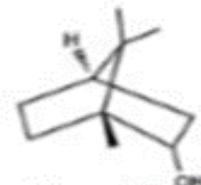
4-terpineol (19)



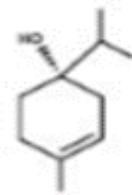
Caryophyllene (20)



Zedoarondiol (21)



Borneol (22)



Terpinen-4-ol (24)

➤ GERANIOLIO

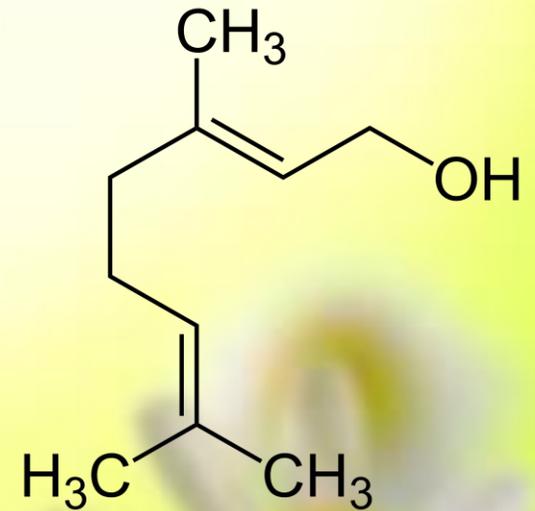
Il geraniolo è un alcol monoterpeneico insaturo.

E' presente negli oli essenziali di alcune specie di geranio (25-50%) e citronella (30%).

L'efficacia del geraniolo è stata dimostrata da numerosi studi condotti in vitro e in vivo su molti tumori. Il geraniolo somministrato ad una concentrazione di 100 micron ha indotto un'inibizione della proliferazione di una coltura di cellule di un tumore del colon e ridotto il volume di quest'ultimo del 26%.

Il geraniolo provoca un significativo arresto del ciclo (G1) ed apoptosi sia nelle cellule in coltura, sia nei tumori animali alla prostata.

Effetti antitumorali del geraniolo possono essere notevolmente aumentati con la co-somministrazione di un trattamento convenzionale come il 5-fluorouracile.



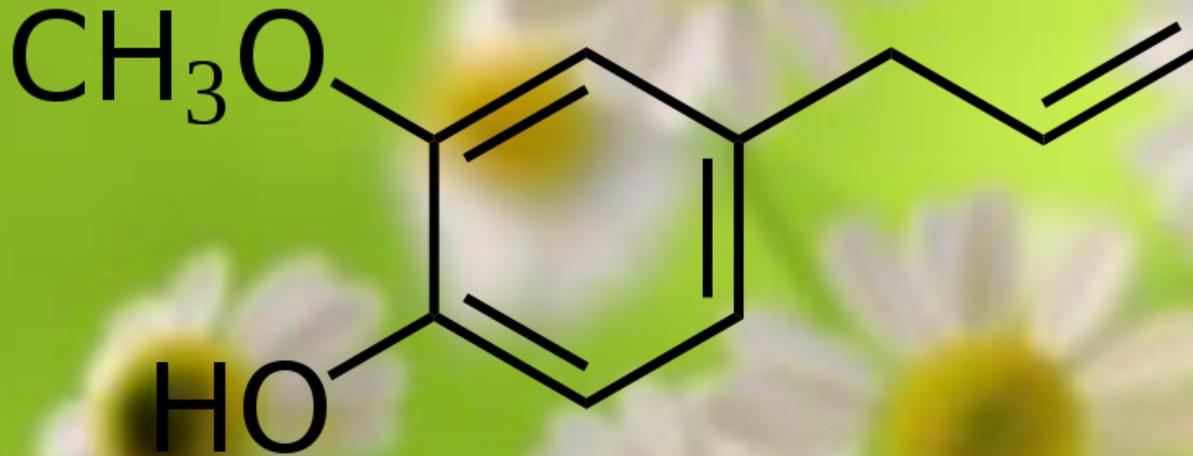
➤ EUGENOLO

L'eugenolo è un membro della famiglia dei fenilpropanoidi.

E' in gradi di attivare i meccanismi molecolari di apoptosi nelle cellule tumorali.

L' eugenolo ad una concentrazione di 0,5 μm ha inibito dopo 24 h la crescita cellulare del 50% in linee cellulari di melanoma (Sbcl2 e WM3211);

la somministrazione di 125 mg/kg due volte alla settimana per via intraperitoneale nei topi (melanoma modello di xenotrapianto) è stata in grado di ridurre la dimensione dei tumori del 40% rispetto agli animali non trattati.



➤ LIMONENE

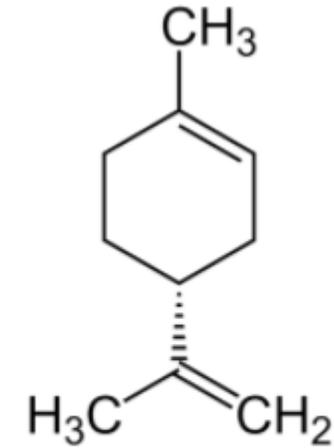
Il limonene è un idrocarburo, una cicloolefina classificata come un monoterpene ciclico.

Studi condotti sul limonene suggeriscono la sua efficacia contro il neuroblastoma, la leucemia, tumori del seno, fegato, polmoni, pelle, stomaco e altri organi.

Uno studio ha dimostrato che la somministrazione di 0,2 ml di limonene due volte a settimana per 8 settimane, 1 ora prima della somministrazione di nornitrosonicotine ha diminuito di oltre il 33% i tumori del polmone e dello stomaco rispetto al gruppo di controllo.

Il limonene è in grado di bloccare l'insorgenza del cancro e anche la sua progressione.

L'azione sinergica del limonene con il docetaxel ha indotto una maggiore produzione di ROS ed è notevolmente aumentata l'apoptosi nelle cellule tumorali della prostata



Limonene



➤ **TEA-TREE OIL E IL SUO COMPONENTE ATTIVO TERPINEN-4-OLO**

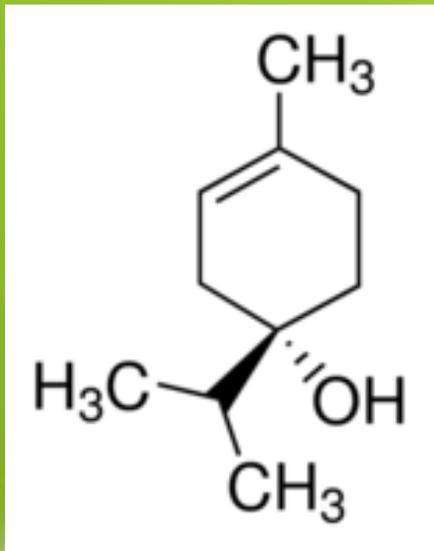
E' stato valutato l'effetto del TTO e del terpinen-4-olo sul potenziale migratorio e invasivo delle cellule di melanoma umano farmacosensibili (M14 WT) e farmacoresistenti (M14 ADR).



Sono stati quindi analizzati gli effetti del tea tree oil e del terpinen-4-olo sui processi di migrazione e invasione ed è stato osservato un decremento significativo della percentuale dell'area occupata dalle cellule resistenti M14 ADR migrate in presenza del tea tree oil e del componente attivo.

L'effetto maggiore veniva riscontrato dopo trattamento con terpinen-4-olo allo 0,01% che riduceva la percentuale dell'area occupata di circa il 60% nel processo di migrazione e del 50% nel processo di invasione.

A seguito di tale studio si è potuto affermare che il tea tree oil e il terpinen-4-olo sono in grado di interferire con il potenziale migratorio e invasivo delle cellule di melanoma umano e in modo più efficiente nelle cellule della linea farmacoresistente che overesprimono la P-glicoproteina.



OLIO DI TEA TREE



Possiamo quindi affermare che il TTO e il terpinen-4-olo inducono un decremento della migrazione dell'invasione delle cellule farmacoresistenti inibendo il segnale intracellulare stimolabile attraverso la P-glicoproteina.

➤ CONCLUSIONI

In conclusione possiamo affermare che i meccanismi di azione degli oli essenziali sono dovuti soprattutto al fatto che i terpenoidi e i fenilpropanoidi, essendo sostanze lipofile, vengono facilmente assorbite dall'organismo.

I terpeni sono, invece, capaci di attivare le caspasi, ovvero le proteine responsabili del fenomeno di morte cellulare per apoptosi ;

Grazie alla loro bassa tossicità, sono in grado di ridurre i ben noti effetti collaterali delle terapie antineoplastiche utilizzate in clinica.

Nonostante questo sarà fondamentale sviluppare una nuova e più consapevole comprensione della loro attività chemiosensibilizzante e/o antitumorale soprattutto per lo sviluppo di protocolli terapeutici complementari affiancabili alle comuni terapie chemioterapiche.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

