

WALTER MARMO

CAPSAICINA E CANCRO

La Capsaicina è la sostanza responsabile della piccantezza dei peperoncini (*Capsicum Linnaeus*). Da un punto di vista chimico i Capsaicinoidi sono ammidi di un'ammina fenolica, la vanillamina, con un acido grasso ramificato a media catena. Sono in definitiva degli alcaloidi.

Attività carcinogenica, co-carcinogenica, anticarcinogenica, effetti tumor promotion ed anti-tumor promotion della Capsaicina sono stati studiati su diversi animali ed attraverso l'analisi statistica di campioni di popolazione umana.

E' oramai storica la scoperta di M. J. Caterina, il quale nel 1997 effettuò la clonazione del recettore specifico per la Capsaicina (TRPV1) come pubblicato in "The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway; Nature 389, 816 (1997)"

Il Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) è un canale cationico non selettivo, presente solo nei mammiferi, attivato fisicamente dal calore (43°C) e dagli ioni H⁺ (pH<6) e dai radicali liberi (Reactive oxygen species-ROS), mentre è attivato chimicamente da diverse molecole lipidiche di derivazione endogena, quali l'Anandamide (AEA) che agisce intracellularmente con funzione di trasmissione del segnale nervoso, dall'etanolo e dalla Capsaicina (Levine e Alessandri-Haber)

Da allora le ricerche sulla Capsaicina si sono estese a molti campi compresa l'oncologia. In questo settore ci sono, attualmente allo studio, due possibili applicazioni.

La prima è dettata dal fatto che la prolungata o ripetuta applicazione della Capsaicina porta ad una riduzione della capacità di trasmettere lo stimolo nocicettivo, dato non solo dalla stessa Capsaicina, ma anche da parte di altri stimoli nocicettivi. In pratica la sostanza possiede una spiccata azione antidolorifica e questa azione analgesica della Capsaicina ha trovato già riscontro sperimentale nelle algie infiammatorie e degenerative articolari e nelle nevriti di varia natura (compresa la nevrite Herpetica).

La seconda applicazione della Capsaicina nella lotta contro il Cancro nasce da recenti studi. La controversa azione anticarcinogenica sembra svolgersi attraverso differenti meccanismi e sembra coinvolgere anche il recettore TRPV1 come dimostrato da Ann M. Bode in "Transient Receptor Potential Type Vanilloid 1 Suppresses Skin Carcinogenesis"; Cancer Res 2009. Questa azione inibitoria indotta dal legame Capsaicina-TRPV1 sulla crescita neoplastica è stata dimostrata anche nel Cancro uroteliale da Sara Caprodossi e Coll in "Capsaicin promotes a more aggressive gene expression phenotype and invasiveness in null-TRPV1 urothelial cancer cells"; Carcinogenesis (2011) 32 (5): 686-694.

Una differente via di attività antiblastica svolta dalla Capsaicina è quella, oramai appurata da numerosi studi condotti in vitro e in vivo sul Cancro della prostata, di favorire la morte cellulare programmata o apoptosi.

Quest'ultima strada, l'induzione di apoptosi da Capsaicina, è stata dimostrata anche nelle seguenti patologie invasive:

- Leucemia

da Keisuke Ito e Coll. "Induction of Apoptosis in Leukemic Cells by Homovanillic Acid Derivative, Capsaicin, through Oxidative Stress. Implication of Phosphorylation of p53 at Ser-15 Residue by Reactive Oxygen Species"; *Cancer Res* February 1, 2004 64; 1071.

- Cancro del Colon

da Chu-Sook Kim e Coll. "Capsaicin, a Spicy Component of Hot Pepper, Induces Apoptosis by Activation of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in HT-29 Human Colon Cancer Cells"; *Journal of Medicinal Food* (2004), 7(3): 267-273;

da Young Min Kim e Coll. "Involvement of AMPK Signaling Cascade in Capsaicin-Induced Apoptosis of HT-29 Colon Cancer Cells"; *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 1095, Signal Transduction Pathways, Part C: Cell Signaling in Health and Disease pages 496–503, January 2007

- Cancro del Pancreas

da Ruifen Zhang e Coll. "In vitro and in vivo induction of apoptosis by capsaicin in pancreatic cancer cells is mediated through ROS generation and mitochondrial death pathway"; *Apoptosis* 2008 Volume 13, Number 12, 1465-1478;

- Cancro dello Stomaco

da His-Ming Wang e Coll. "Down-Regulation of Tumor-Associated NADH Oxidase, tNOX (ENOX2), Enhances Capsaicin-Induced Inhibition of Gastric Cancer Cell Growth Cell", *Biochemistry and Biophysics* 2011 - DOI: 10.1007/s12013-011-9218-0 Online First™

Ma non è tutto oro quello che riluce, nel senso che anche per la Capsaicina, come avviene per le sostanze aventi molteplici azioni biologiche, vi possono essere reazioni avverse o addirittura contrarie. Infatti, un enzima ad azione infiammatoria, la Cicloossigenasi-2 (COX-2), è risultato molto elevato a seguito di trattamento con Capsaicina, inoltre è stato dimostrato un effetto co-cancerogenico della Capsaicina nei tumori cutanei che sembra essere mediato attraverso il Recettore del Fattore di Crescita Epidermico (EGFR) e non attraverso il TRPV1 (MK Hwang e Coll. "Cocarcinogenic Effect of Capsaicin Involves Activation of EGFR Signaling but Not TRPV1"; *Cancer Res* 2010).

Questi risultati forniscono il razionale per ulteriori ricerche cliniche della capsaicina contro il cancro, ma suggeriscono che deve essere usata cautela quando si assume la capsaicina in presenza di un promotore tumorale. Infatti, l'uso di prodotti topici (creme) contenenti Capsaicina deve essere evitato in presenza di fattori favorenti la trasformazione anaplastica come, per esempio, le radiazioni ultraviolette (Bode AM "The two faces of capsaicin" *Cancer Res* 2011).