

MECCANISMI D'AZIONE DEI FITOESTROGENI

Maria Marino

Dipartimento di Biologia, Università Roma Tre, Roma

I fitoestrogeni rappresentano un numeroso gruppo di composti non-nutrienti prodotti dalle piante come parte dei loro meccanismi di difesa nei confronti di stress di varia natura (1). Questi composti, noti fin dagli anni '40 come la causa principale della sterilità che colpiva gli ovini in Australia (2), hanno recentemente attratto l'interesse dei ricercatori per il loro potenziale effetto protettivo nei confronti di diverse patologie degenerative umane (3-6). Queste evidenze hanno portato a raccomandare un aumento del consumo di cibo contenente alte concentrazioni di fitoestrogeni i quali sono, attualmente, disponibili anche come prodotti da banco nelle farmacie. Questo aumentato consumo di fitoestrogeni nella popolazione avviene nonostante il loro meccanismo di azione non sia completamente chiarito. Infatti, per questi composti sono stati descritti effetti estrogeno-mimetici o anti-estrogenici o effetti che dipendono esclusivamente dalla natura chimica dei composti. Così la stessa molecola è descritta come interferente endocrino o come estrogeno mimetico, come antiossidante o come inibitore di chinasi (7). In parte queste divergenze dipendono dalla complessità del meccanismo di azione degli estrogeni, che agiscono attraverso due isoforme di recettore e attraverso distinte vie di traduzione del segnale, in parte dipendono dalla pleiotropicità degli effetti riportati per molti fitoestrogeni.

Qui sarà considerato il meccanismo di azione alla base degli effetti anti-proliferativi di noti fitoestrogeni appartenenti alla classe dei flavonoidi e in particolare del flavanone naringenina e del flavonolo quercetina, sostanze note sia per la loro capacità di legare i recettori per gli estrogeni che per i loro effetti antiossidanti. Inoltre, sarà valutato l'effetto della naringenina nel modulare alcune delle funzioni tipiche degli ormoni estrogeni quali la proliferazione e il differenziamento cellulare. I risultati mostrano che la quercetina, pur risultando una molecola con un alto potenziale antiossidante, possiede effetti anti-proliferativi solo in cellule di cancro che esprimono i recettori per gli estrogeni (8). Inoltre, sia la quercetina che la naringenina agiscono come estrogeno mimetici in presenza della isoforma beta del recettore per gli estrogeni, mentre in presenza dell'isoforma alfa gli effetti di questi flavonoidi sono anti-estrogenici (9). In particolare, la naringenina blocca selettivamente alcune attività dell'isoforma alfa del recettore per gli estrogeni importanti per la progressione del ciclo cellulare (6). D'altra parte il legame della naringenina e della quercetina con l'isoforma alfa del recettore per gli estrogeni rapidamente attiva la fosforilazione della proteina p38 attivando una cascata pro-apoptotica (9, 6). Questi stessi risultati sono stati confermati anche in un altro modello sperimentale il muscolo scheletrico durante il differenziamento indotto da estradiolo. Anche in questo caso il trattamento delle cellule con naringenina provoca il disaccoppiamento delle attività dell'isoforma alfa del recettore bloccando, in questo modo gli effetti ormonali (10).

Queste vie di segnale evidenziando nuovi meccanismi alla base dell'effetto anti-estrogenico dei flavonoidi rendono evidente la necessità di indagare a fondo sull'azione di questi composti per la corretta predizione dei loro effetti sulla salute umana.

Bibliografia

1. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004;79:727-47.

2. Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FLA. Specific breeding problem of sheep on subterranean clover pasture in western Australia. *Austr Vet J* 1946;22:2-12.
3. Dang ZC, Lowik C. Dose-dependent effects of phytoestrogens on bone. *Trend Endo Metabol* 2005;16:207-213.
4. Ricketts ML, Moore DD, Banz WJ, Mezei O, Shay NF. Molecular mechanisms of action of the soy isoflavones include activation of promiscuous nuclear receptors. A review. *J Nutr Biochem*. 2005;16:321-30.
5. Galluzzo P, Marino M. Nutritional flavonoid impact on nuclear and extranuclear estrogen receptor activities. *Gene Nutr* 2006;(1):161-76.
6. Galluzzo P, Ascenzi P, Bulzomi P, Marino, M. The Nutritional flavanone naringenin triggers antiestrogenic effects by regulating estrogen receptor α -palmitoylation. *Endocrinology* 2008;a 149:2567-575.
7. Virgili F, Marino M. Regulation of cellular signals from nutritional molecules: a specific role for phytochemicals, beyond antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2008; in press.
8. Galluzzo P, Martini C, Bulzomi P, Leone S, Bolli A, Pallottini V, Marino, M. Quercetin-induced apoptotic cascade in cancer cells: antioxidant versus estrogen receptor α -dependent mechanisms *Mol Nutr Food Res* 2008b; in press.
9. Totta P, Acconcia F, Leone S, Cardillo I, Marino M. Mechanisms of naringenin-induced apoptotic cascade in cancer cells: involvement of estrogen receptor α and β signalling. *IUBMB Life* 2004;56:491-9.
10. Marino M, Bulzomi P. Mechanisms at the root of flavonoid action in cancer: a step toward solving a Rubik's cube. In: Keller RB (Ed.). *Flavonoids: biosynthesis, biological effects and dietary sources*. New York: Nova Science; 2009.