

**Primo Simposio Nazionale
sulla **Nutraceutica**
in Urologia**

ROVIGO - 16/17 FEBBRAIO 2018



*Attività' del complesso acido
ellagico-acetogenine nelle lesioni
proliferative a carico della vescica,
della prostata e del collo dell'utero*

Francesco Minisola

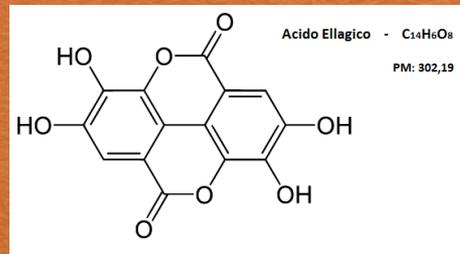


Acido Ellagico 100 mg Acetogenine complesso 100 mg

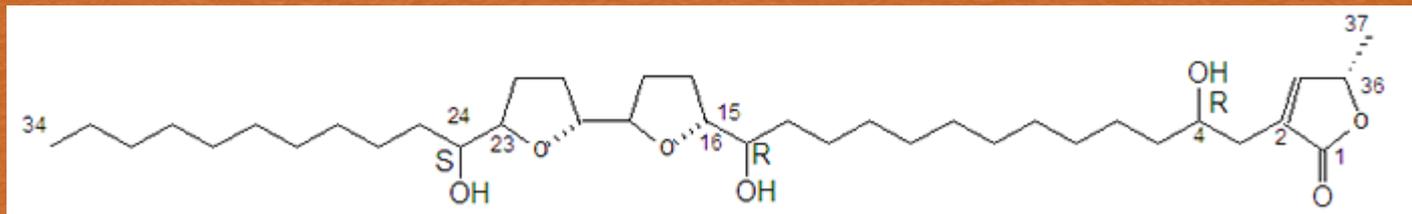


Complesso Acido Ellagico/Acetogenine

L'**Acido Ellagico** è un composto polifenolico antiossidante e con riconosciute proprietà antiproliferative. In qualità di fenolo, l'Acido Ellagico possiede numerose proprietà che lo rendono capace di interagire con molti degli aspetti del metabolismo cellulare che partecipano alla genesi e allo sviluppo del tumore.



Le **Acetogenine** (Muricoreacina, la Murihexocina-c, Bullatacina ecc.) sono alcaloidi di natura cerosa, composti da acidi grassi a catena lunga. Sono dotate di una spiccata attività antineoplastica.



MECCANISMO D'AZIONE TRIFASICO DELL'ACIDO ELLAGICO

L'Acido Ellagico esplica il suo meccanismo d'azione attraverso tre fasi:

- * Entro le prime 48 ore induce l'arresto della fase **G0/G1** del ciclo cellulare neoplastico
- * Dalla 48° alla 72° ora induce **pseudo-apoptosi e apoptosi** nella cellula tumorale, provocandone la morte per autolisi
- * Dopo la 72° ora induce una potente immuno-modulazione inibendo l'espressione della proteina **PD-L1** sulle cellule tumorali, inibisce l'angiogenesi tramite l'inibizione dell'espressione del **VEGFR-2** e infine stimola i geni oncosoppressori **p21** e **p53**

Azione del complesso di acetogenine

La **Muricoreacina**, la **Murihexocina-c** e la **Bullatacina** sono potenti inibitori della NADH-ubichinone-ossireduktasi, un enzima essenziale del Complesso I che porta alla fosforilazione ossidativa nei mitocondri.

Queste molecole inibiscono anche la NADH-ossidasi, enzima abbondante sulle membrane plasmatiche delle cellule cancerose.

Il risultato di queste azioni è la **deplezione della produzione di ATP** a livello mitocondriale, condizione che letteralmente "affama" la cellula neoplastica in attiva proliferazione.

Questa caratteristica rende le acetogenine un'ottima arma contro i tumori farmaco-resistenti in quanto la pompa **glicoproteina-P** (Pgp), responsabile dell'espulsione degli xenobiotici dalla matrice intracellulare, necessita di grandi quantitativi di ATP per svolgere le sue funzioni.

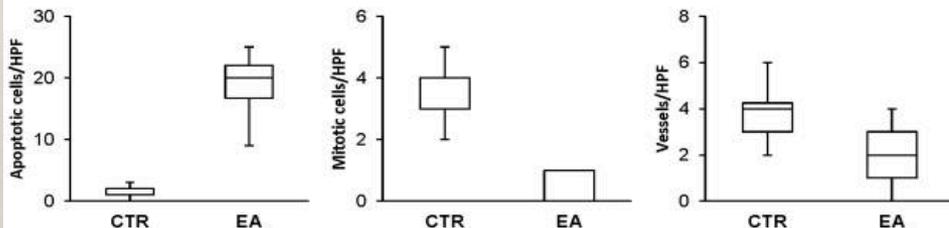
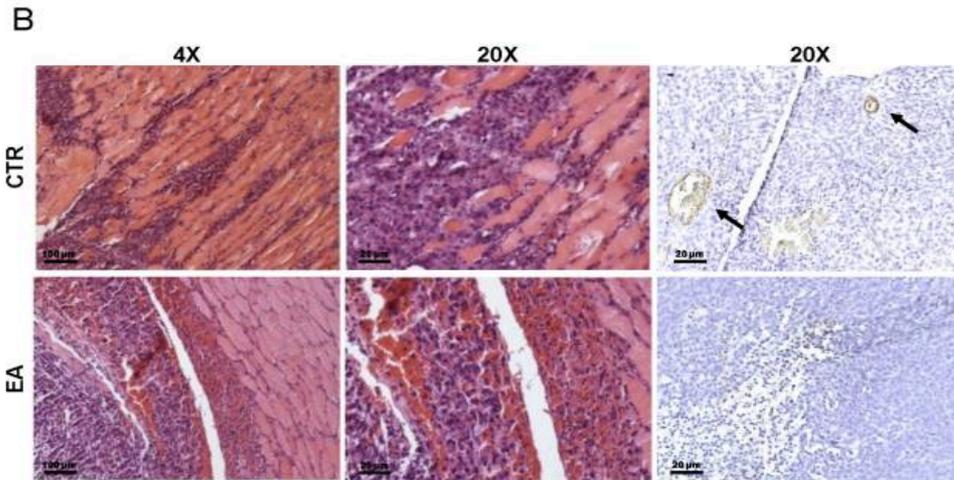
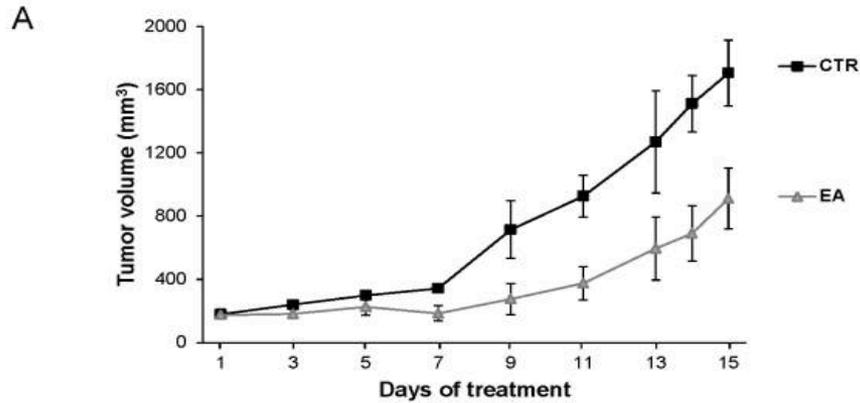


Article

Ellagic Acid Inhibits Bladder Cancer Invasiveness and In Vivo Tumor Growth

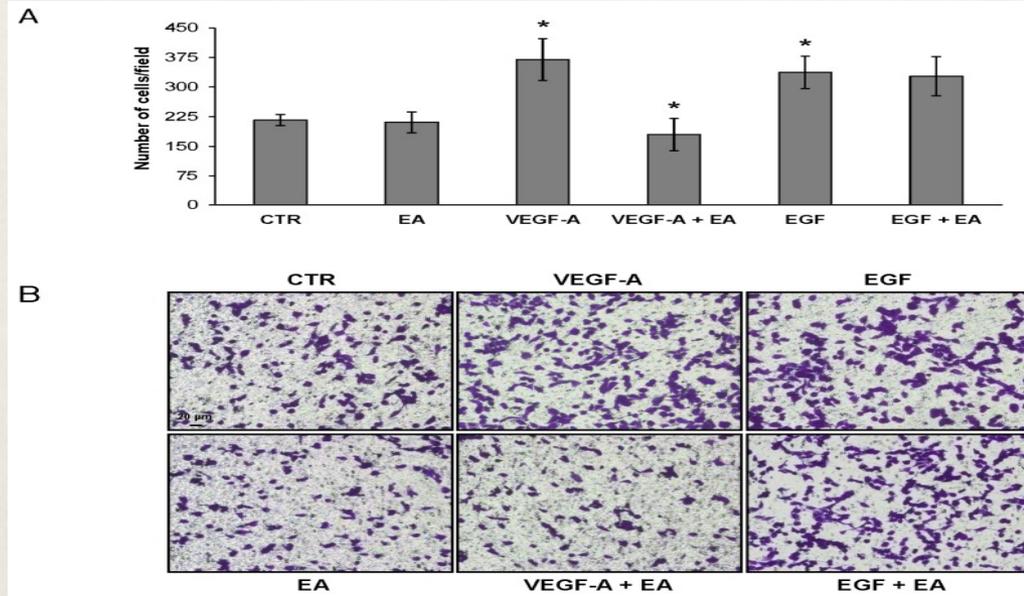
Claudia Ceci ¹, Lucio Tentori ¹, Maria Grazia Atzori ¹, Pedro M. Lactal ², Elena Bonanno ³, Manuel Scimeca ³, Rosella Cicconi ⁴, Maurizio Mattei ⁴, Maria Gabriella de Martino ⁵, Giuseppe Vespasiani ⁶, Roberto Miano ⁶ and Grazia Graziani ^{1,*}

- ¹ Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome 00173, Italy; claudiaceci@hotmail.it (C.C.); tentori@uniroma2.it (L.T.); mariagraziaatzori.2@gmail.com (M.G.A.)
- ² Laboratory of Molecular Oncology, “Istituto Dermopatico dell’Immacolata”—IRCCS, Rome 00167, Italy; p.lactal@idi.it
- ³ Department of Experimental Medicine and Surgery, University of Rome Tor Vergata, Rome 00173, Italy; elena.bonanno@uniroma2.it (E.B.); manuel.scimeca@uniroma2.it (M.S.)
- ⁴ “Centro di Servizi Interdipartimentale, Stazione per la Tecnologia Animale”, Department of Biology, University of Rome Tor Vergata, Rome 00173, Italy; rosella.cicconi@uniroma2.it (R.C.); mattei@uniroma2.it (M.M.)
- ⁵ Laboratory of Signal Transduction, Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome Tor Vergata, Rome 00173, Italy; maria.gabriella.de.martino@uniroma2.it
- ⁶ Urology Unit, Department of Experimental Medicine and Surgery, University of Rome Tor Vergata, Rome 00173, Italy; vespasiani@med.uniroma2.it (G.V.); mianor@virgilio.it (R.M.)

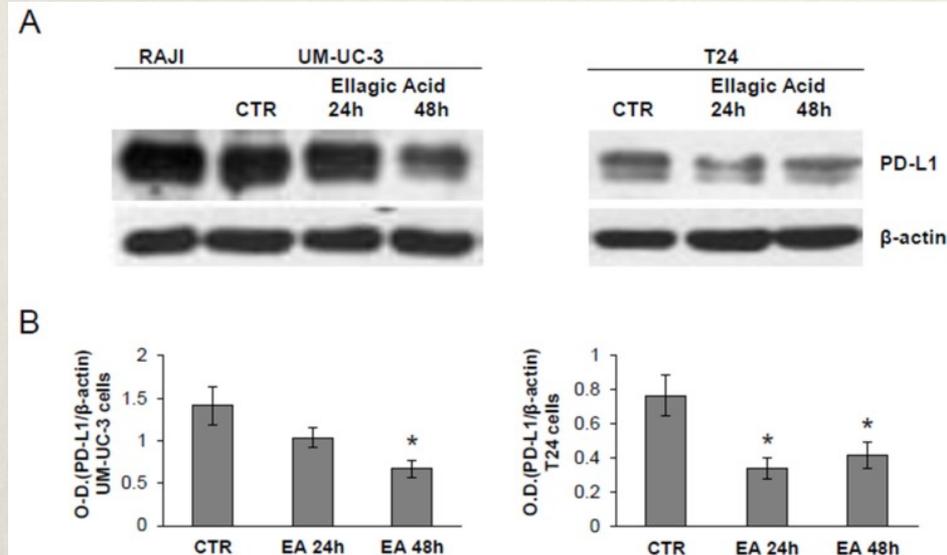


- Inibizione della crescita tumorale
- Promozione dell'apoptosi nelle cellule in iperproliferazione

Inibisce l'invasività tumorale tramite l'inibizione dell'angiogenesi con un meccanismo che vede l'inibizione dell'espressione del VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2)



Inibizione della sintesi del ligando PD-L1 (che permette alle cellule tumorali di sfuggire all'immunità cellulo-mediata) espresso sulla membrana delle cellule tumorali



Gruppo A (30 pz):
lesione unica, Ta,
G1, volume < 3
cm

Gruppo B (30 pz):
Multifocale, Ta-T1, G1-G2,
volume > 3 cm

Gruppo C (20 pz):
multifocale o con
alto tasso di
recidiva T1, G3,
CIS

6 mesi di trattamento con 16 mg di acido ellagico ed Annona muricata 100 mg

Nessuna recidiva

3 pz recidiva <
1 cm

6 pz (30%)
hanno
presentato una
recidiva, 4
multifocale
<1cm, 2
monofocale ca
1cm



ORIGINAL ARTICLE

Year : 2016 | Volume : 12 | Issue : 4 | Page : 1266-1271

Evaluating the effects of ellagic acid on pSTAT3, pAKT, and pERK1/2 signaling pathways in prostate cancer PC3 cells

Elaheh Eskandari¹, Esfandiar Heidarian¹, Sayed Asadollah Amini², Javad Saffari-Chaleshtori³

¹ Department of Clinical Biochemistry, Clinical Biochemistry Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

² Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

³ Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

EA can be considered as a potent agent that decreases cell proliferation through a reduction of phosphorylated STAT3, ERK, and AKT cellular signaling proteins.



Primo Simposio Nazionale
sulla **Nutraceutica**
in Urologia

ROVIGO - 16/17 FEBBRAIO 2018

Prostate. 2015 Feb;75(2):151-60. doi: 10.1002/pros.22900. Epub 2014 Oct 4.

Ellagic acid, a component of pomegranate fruit juice, suppresses androgen-dependent prostate carcinogenesis via induction of apoptosis.

Naiki-Ito A¹, Chewonarin T, Tang M, Pitchakarn P, Kuno T, Ogawa K, Asamoto M, Shirai T, Takahashi S.

EA induced apoptosis in LNCaP by increasing Bax/Bcl-2 ratio and caspase 3 activation. Cell-cycle related proteins, p21(WAF) , p27(Kip) , cdk2, and cyclin E, were increased while cyclin D1 and cdk1 were decreased by EA treatment.

CONCLUSIONS:

The results indicate that PFJ and EA are potential chemopreventive agents for prostate cancer, and EA may be the active component of PFJ that exerts these anti-cancer effects.



ONCOLOGY LETTERS 13: 1880-1884, 2017

Ellagic acid and *Annona muricata* in the chemoprevention of HPV-related pre-neoplastic lesions of the cervix

GIULIA MOROSETTI^{1*}, ANNA ANGELA CRISCUOLO^{1*}, FLAVIA SANTI²,
CARLO FEDERICO PERNO^{3,4}, EMILIO PICCIONE^{1,5} and MARCO CIOTTI³

¹Clinical Department of Surgery, Division of Gynecology, Polyclinic Tor Vergata, I-00133 Rome;

²Department of Statistical Sciences, Sapienza University of Rome, I-00185 Rome; ³Department of Laboratory Medicine, Laboratory of Molecular Virology, Polyclinic Tor Vergata; Departments of ⁴Experimental Medicine and Surgery and ⁵Biomedicine and Prevention, Tor Vergata University, I-00133 Rome, Italy

2 gruppi in studio:

Treated: 50 pazienti trattati con 1 compressa al giorno per 12 mesi (vecchia formula con 16 mg di Acido Ellagico)

Control: nessun trattamento

Risultati

Table I. Cytological outcomes in treated and untreated patients.

Time	Negative cytology, no. (%)		P-value	ASCUS, no. (%)		LSIL, no. (%)		HSIL, no. (%)		No Pap test no. (%)		S Stop EA complex, no.	Total no.	
	Treated	Control		Treated	Control	Treated	Control	Treated	Control	Treated	Control		Treated	Control
Baseline	21 (42)	18 (34)		8 (16)	11 (21)	20 (40)	24 (46)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	50	53
6 months	36 (74)	33 (63)	0.041*	2 (4)	2 (4)	6 (12)	15 (28)	0 (0)	3 (6)	5 (10)	0 (0)	1	49	53
12 months	40 (82)	30 (60)	0.014*	2 (4)	3 (6)	2 (4)	12 (24)	3 (6)	3 (6)	2 (4)	2 (4)	0	49	50

*P<0.05; ASCUS, atypical cells of undetermined significance; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesions; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesions; EA, ellagic acid.

Lo studio conclude che nelle pazienti che hanno ricevuto il trattamento con **16 mg di acido ellagico** è stata riscontrata una percentuale maggiore di negatività al PAP-test e una regressione delle lesioni LSIL e HSIL.

Nessuna differenza sostanziale nella clearance virale (probabilmente la ragione sta nell'utilizzo di 1 sola compressa al giorno)



Primo Simposio Nazionale
sulla **Nutraceutica**
in Urologia

ROVIGO - 16/17 FEBBRAIO 2018

Journal of Functional Foods 35 (2017) 549–554



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Functional Foods

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jff



Antiviral activity of Ellagic acid and Annona Muricata in cervical HPV related pre-neoplastic lesions: A randomized trial



Maria Le Donne^{a,*}, Maria Lentini^a, Angela Alibrandi^b, Vincenzino Salimbeni^c, Giuseppe Giuffre^a,
Francesca Mazzeo^a, Onofrio Triolo^a, Rosario D'Anna^a

^aDepartment of Human Pathology in Adulthood and Childhood "G. Barresi", University of Messina, Messina, Italy

^bDepartment of Economics, University of Messina, Messina, Italy

^cMaternal-Infantile Department, University of Messina, Messina, Italy

Gruppo A: 30 donne con L-SIL. Somministrazione giornaliera di 2 cpr di 16 mg di Acido Ellagico)

Gruppo B: 30 donne con L-SIL non trattate

Risultati istologici (follow up 6 mesi):

Table 2

HR-HPV^a and histological findings after 6 months in groups A and B.

	Group A n.27 (%)	Group B n.24 (%)	p value ^b
Negativization HR-HPV	20 (74)	6 (25)	0.001
Regression L-SIL ^a to cronic cervicitis	4 (14)	2 (8.3)	0.778
Progression L-SIL to H-SIL	0	3 (12)	0.04

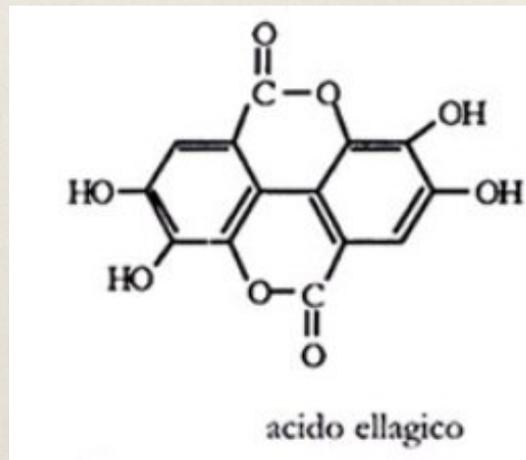
Gruppo A: Negativizzazione di HPV ad alto rischio nel **74%** dei casi, nessuna progressione a H-SIL

Gruppo B: Negativizzazione di HPV ad alto rischio nel **25%** dei casi, 3 progressioni a H-SIL



In base alle evidenze scientifiche ottenute dagli studi di efficacia effettuati, la quantità di Acido Ellagico presente in ogni compressa è stata portata da 16 mg ai 100 mg attuali, portando la posologia a **1 cpr/die**

**Acido Ellagico 100 mg +
Acetogenine complesso 100 mg**



Grazie per l'attenzione !