

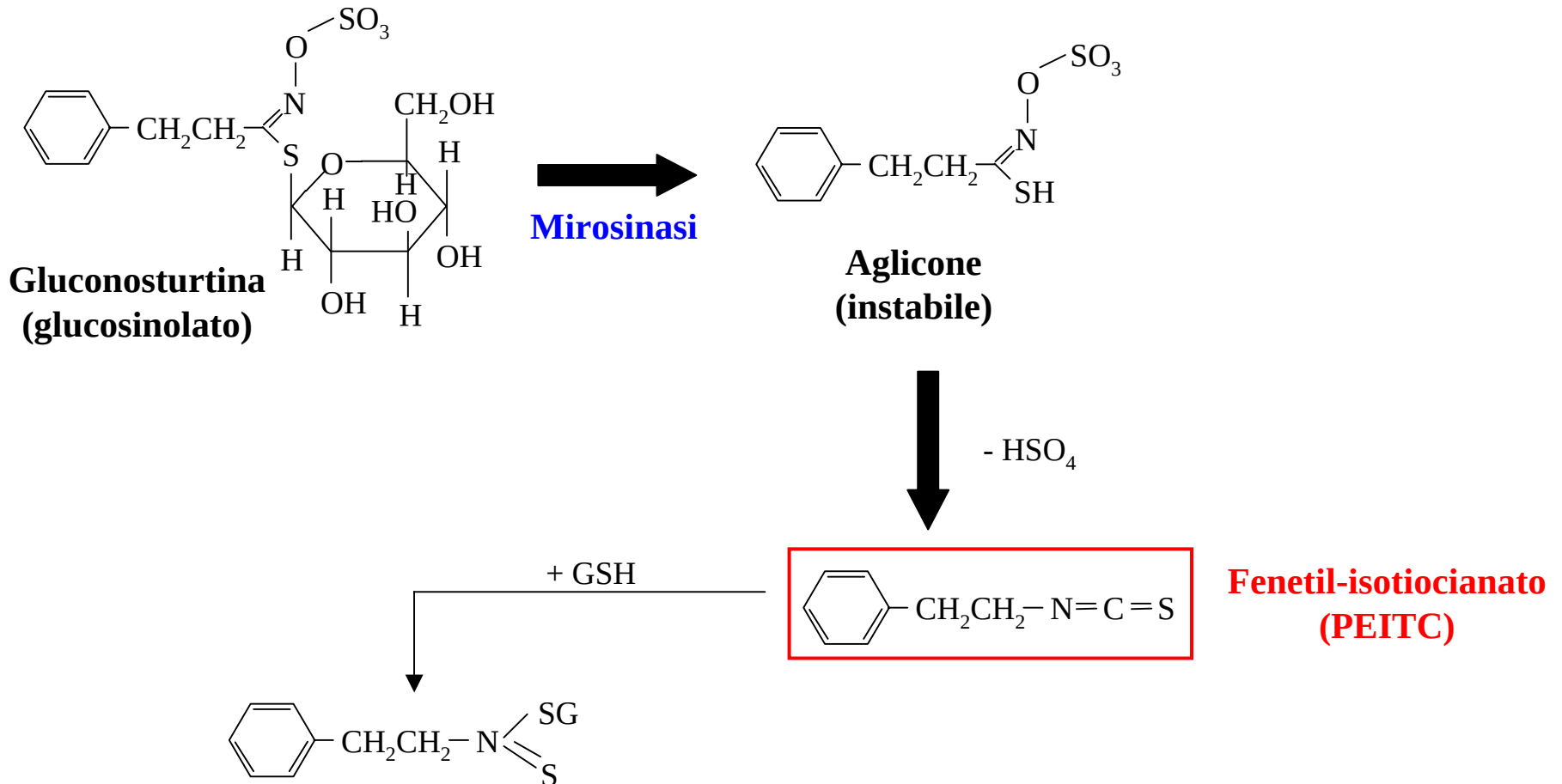
ISOTIOCIANATI

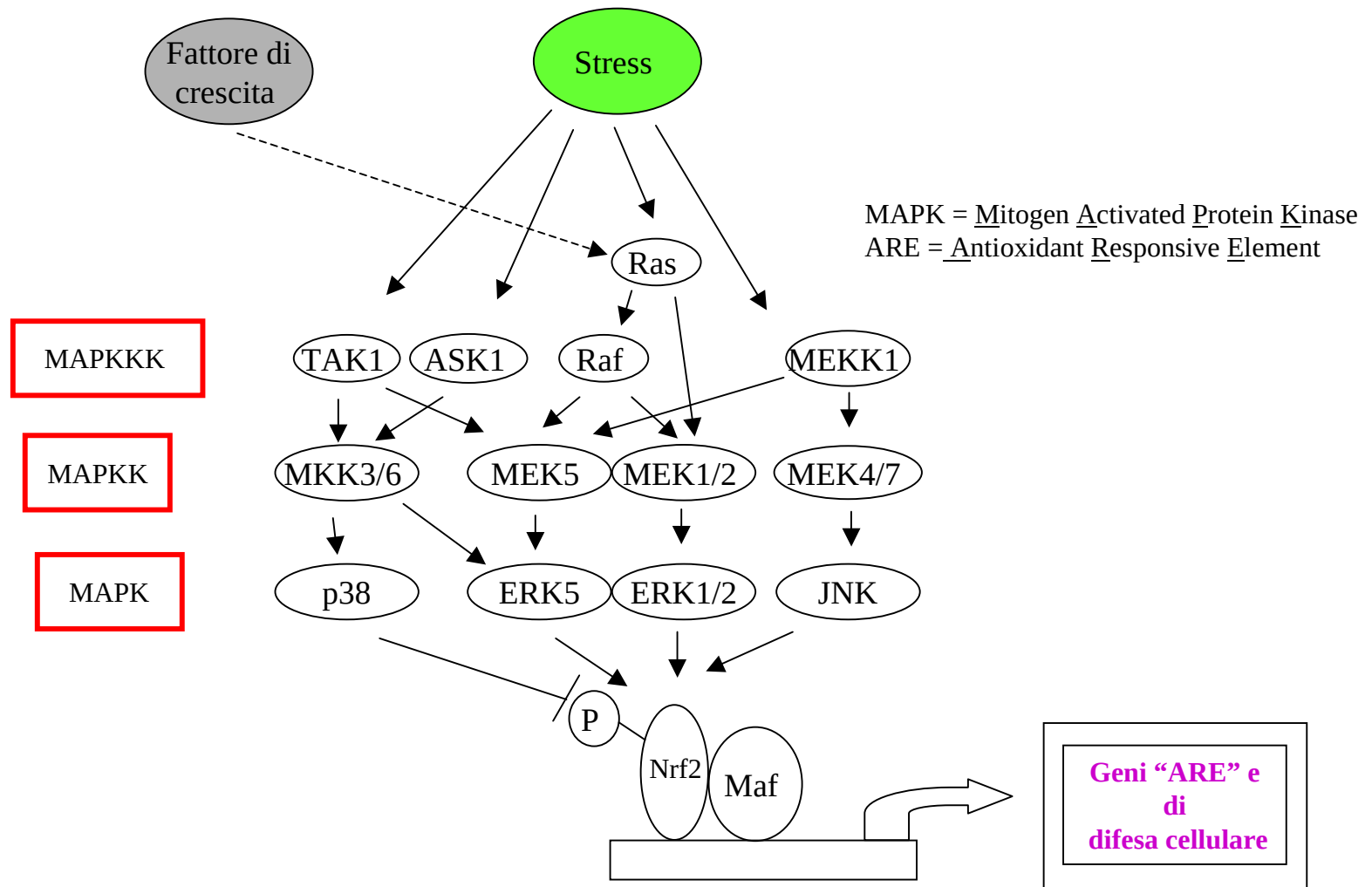
Sono presenti in vegetali appartenenti alla famiglia delle Crucifere (broccoli, cavoletto di Bruxelles, cavolo, cavolfiore).

150 g broccoli = 90% di RDA β -carotene

RDA di vitamina C

niacina, calcio, tiamina, fosforo e 25% RDA di fibre





✘ L’azione chemiopreventiva è dovuta all’induzione di enzimi detossificanti della fase II, quali glutatione S-transferasi, eme-ossigenasi, chinone reduttasi e UDP-glucoronosil transferasi

✘ Ad alte concentrazioni si attivano, con lo stesso meccanismo, altre vie di segnalazione che portano alla morte cellulare per apoptosi (azione chemioterapica).

COMPOSTI FENOLICI > 8000

semplici : **acidi fenolici** con anello C6

polifenoli: flavonoidi

polifenoli altamente polimerizzati: **tannini**

- antiossidanti
- disattivatori di radicali liberi,
- chelanti di metalli
- fitoestrogeni

AZIONE

antiinfiammatoria

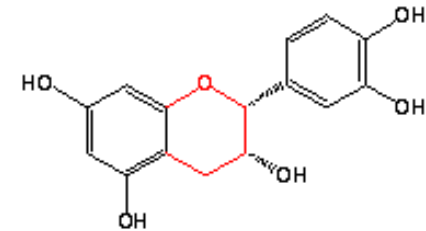
protezione da malattie cardiovascolari e cancro

epicatechina (té verde): induce enzimi detossificanti via MAPK

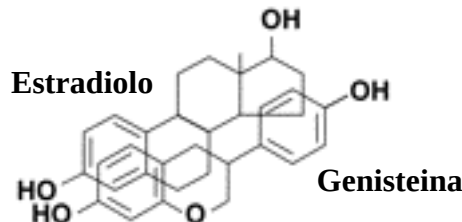
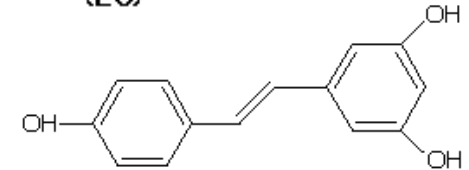
resveratrolo (vino: 0.1-15 mg/L): meccanismi multipli

- inibisce la via MAPK a livello Raf-1 o MEKK1
- inibisce l'attività della lipossigenasi e ciclossigenasi
- inibisce l'attività del fattore trascrizionale redox-sensibile NF-kB
- fitoestrogeno: a bassa concentrazione agonista del recettore per gli estrogeni, ad alta concentrazione antagonizza gli effetti del 17- β -estradiolo
- recettore per acido retinoico

genisteina (soia)



(-)-Epicatechin
(EC)



CAROTENOIDI

STRUTTURA ISOPRENICA C₄₀

Sintetizzati da organismi fotosintetici

Circa 50 carotenoidi presenti in quantità significativa nella dieta

non polari (idrocarburi)

β -carotene, licopene

polari (alcool, chetoni)

xantofille (luteina, zeaxantina, cantaxantina)

(esteri acidi grassi, idrolizzati prima di essere assorbiti)

pro-VitA (β -carotene) e **non pro-vit A** (licopene)

xantofille e caroteni in vegetali verdi (broccoli, spinaci)

caroteni in frutti e vegetali giallo /rossi (carote, pomodori albicocche)

xantofille in frutti e vegetali giallo/arancio (arancia, pesche, prugne)

Trasporto ematico: lipoproteine

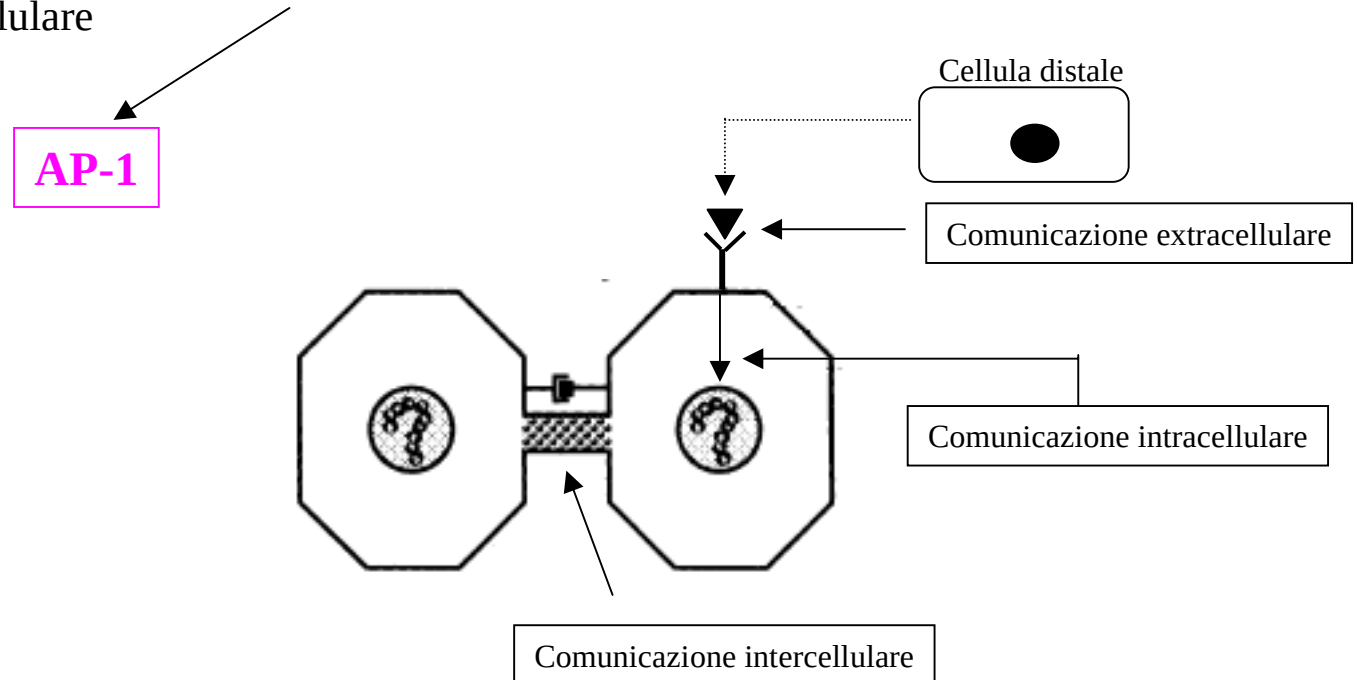
Deposito: fegato, tessuto adiposo

AZIONE

- **Antiossidante** (protezione da UV nella retina - luteina e zeaxantina)
- **Chemiopreventiva** (indipendente dalla azione provitaminica o antiossidante)

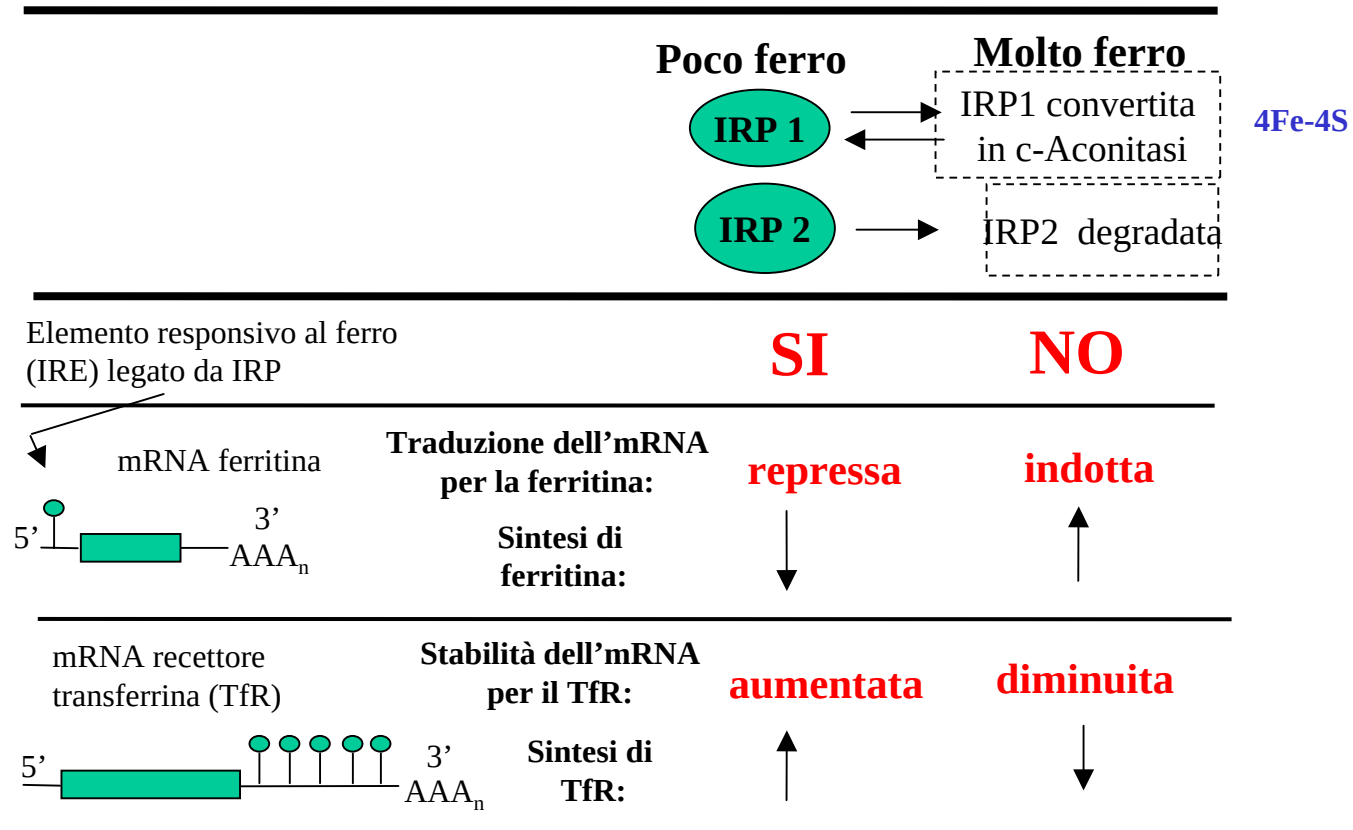
Regolazione a livello trascrizionale

- Aumenta il livello di mRNA per la **connessina 43** (proteina delle giunzioni) coinvolta nella comunicazione intercellulare



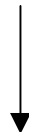
FERRO

IRON REGULATORY PROTEINS



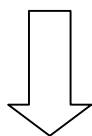
Deficienza Fe^{2+}
Stress ossidativo
Ossido nitrico
Ipossia

IRP



mRNA ferritina 5'  3' AAA_n

mRNA recettore
transferrina (TfR) 5'  3' AAA_n



↑ Uptake
↓ storage

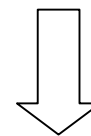
Eccesso Fe^{2+}

IRP inattiva



mRNA ferritina 5'  3' AAA_n

mRNA recettore
transferrina (TfR) 5'  3' AAA_n



↓ Uptake
↑ storage



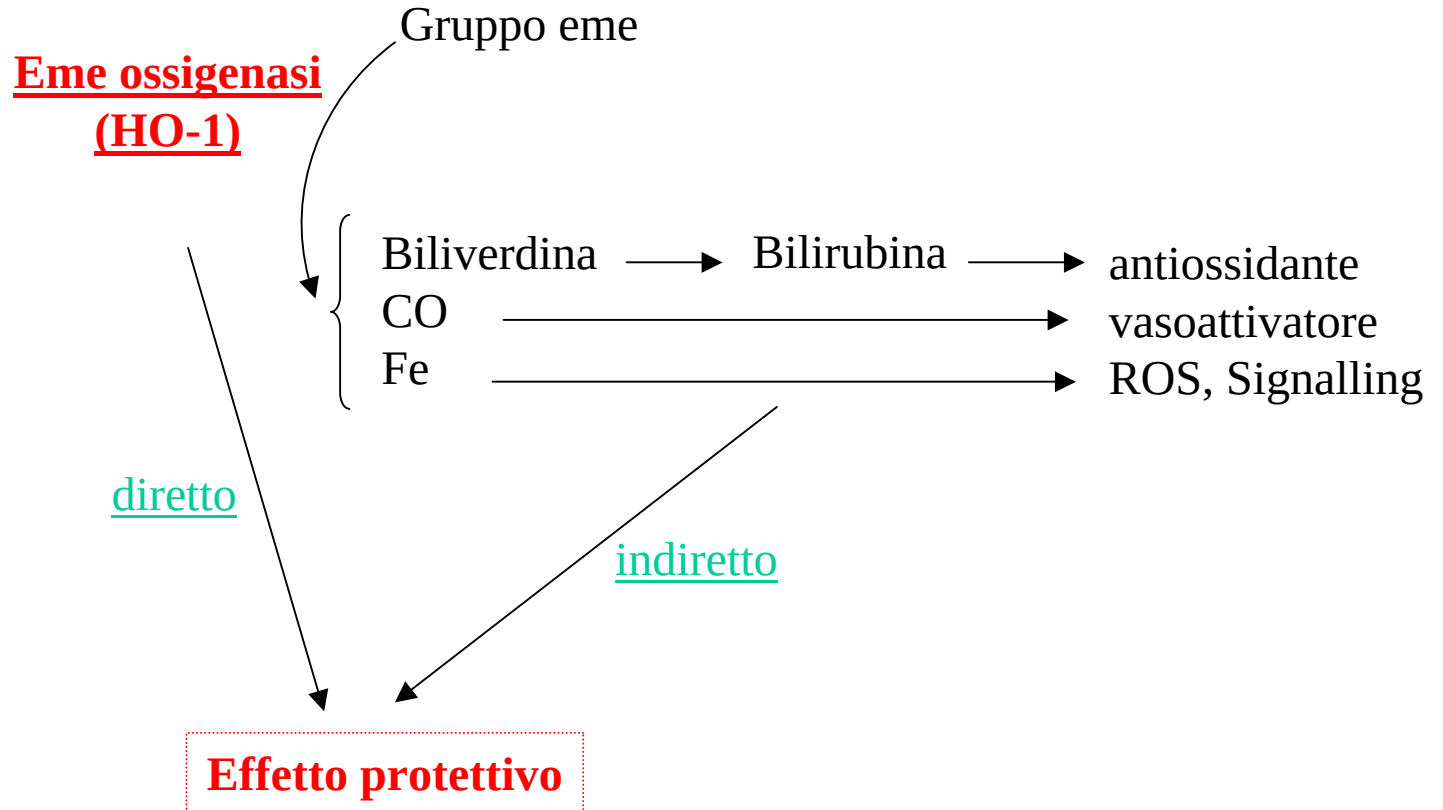
detossificazione

mRNA	Localizzazione di IRE	Funzione della proteina
TfR	3' UTR	uptake del ferro
Ferritina	5' UTR	Accumulo del ferro
eALAS	5' UTR	Sintesi eme
Aconitasi mitocondriale	5' UTR	Ciclo di Krebs
Succinato deidrogenasi	5' UTR	Ciclo di Krebs
DMT1	3' UTR	Trasportatore del ferro
Ferroportina	5' UTR	Trasportatore del ferro

eALAS = acido aminolevulinico sintasi

DMT1 = Trasportatore di metalli divalenti 1

Stress termico, eme, UVA, LPS,
ipossia/ischemia, ozono,
RNS, ROS, deplezione GSH,
metalli, prostaglandine, citochine



TGF- β , angiotensina II, glucocorticoidi inibiscono HO-1

ACIDI GRASSI POLINSATURI

Peroxisome Proliferator –Activated Receptor (PPAR)

Controllo dell'utilizzo ed accumulo dei trigliceridi

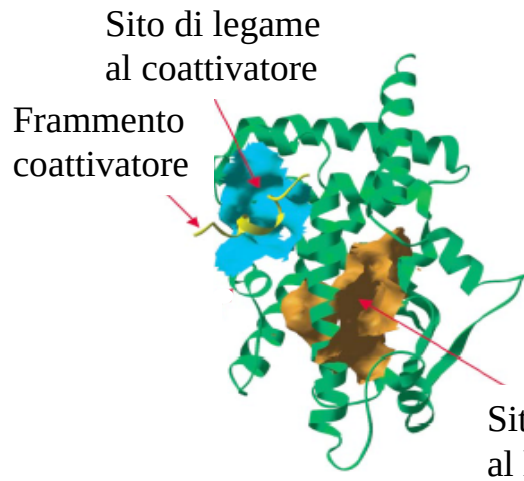
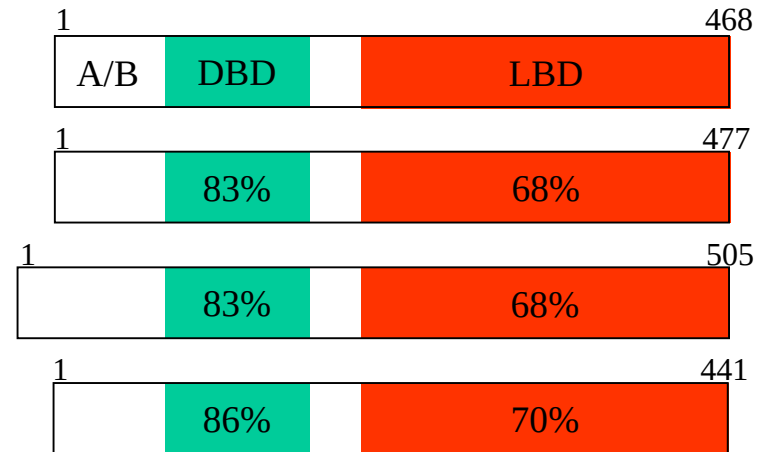
Tre isoforme codificate da geni diversi

fegato, muscolo, rene, cuore **PPAR α**

tessuto adiposo, intestino **PPAR γ 1**

tessuto adiposo, muscolo **PPAR γ 2**

PPAR δ



**Struttura cristallografica del dominio di legame al ligando di PPAR γ .
Cavità idrofobica**

LIGANDI di PPAR

Ligandi naturali (concentrazioni micromolari)

Acidi grassi a lunga catena (palmitico, oleico, linoleico)

Acidi grassi polinsaturi

Eicosanoidi (prostaglandine e leucotrieni)

Acido fitanico (dieta 50/100 mg/die, deriva dalla clorofilla e presente nel latte e derivati e grassi ruminanti)

Trasporto intracellulare tramite

FABP (proteina legante acidi grassi)

ACBP (proteina legante Acil CoA)

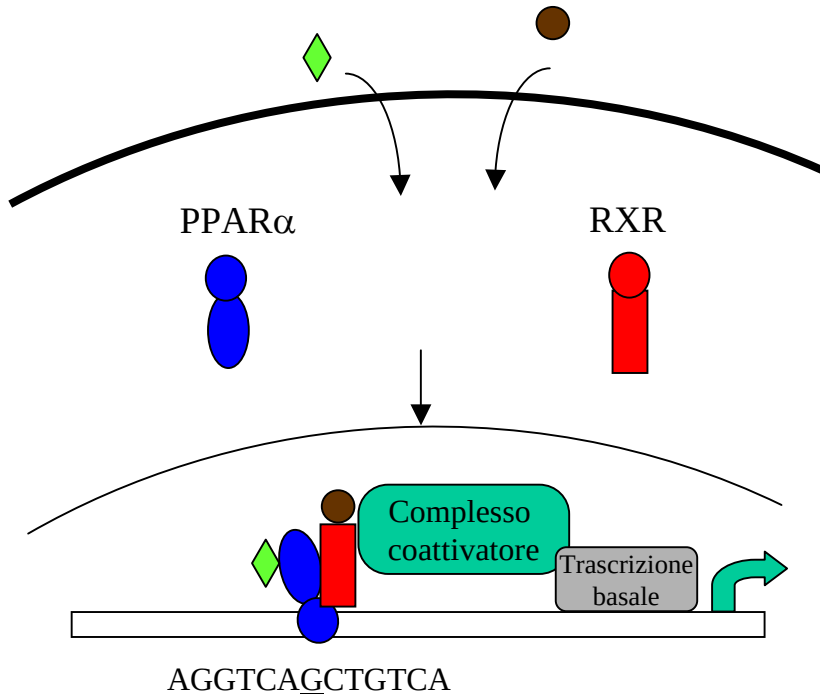
SCP2 (proteina carrier di steroli, isoprenoidi, ac. a catena ramificata, fosfolipidi)

Proteine leganti: ↑ da PPAR

Ligandi sintetici

Sostanze con attività farmacologica (sostanze acide lipofile)

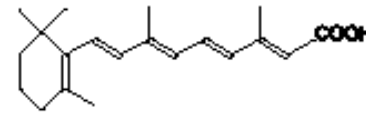
PPAR/ligando → cambio conformazionale → legame con proteine attivatrici



Peroxisome Proliferator Response Element (PPRE)

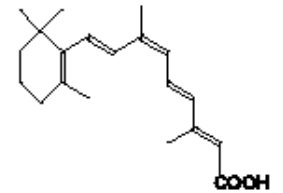
Sequenza esamerica AGGTCA separata da 1 o 2 nucleotidi DR (direct repeat)-1 e DR-2

Ligandi di RAR

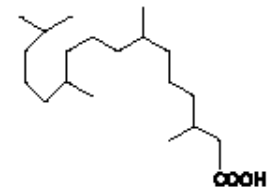


Acido retinoico tutto-trans

Ligandi di RXR

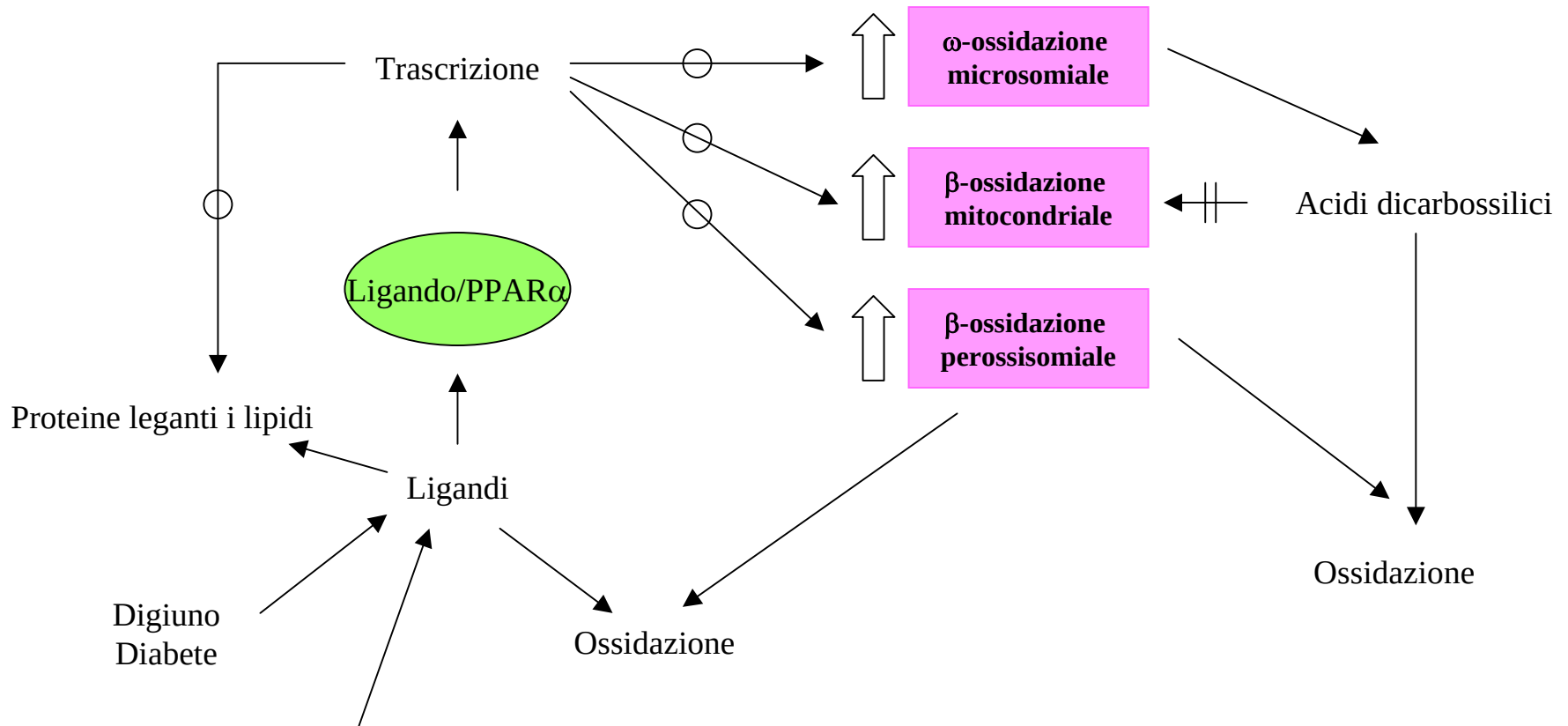


Acido retinoico 9-cis



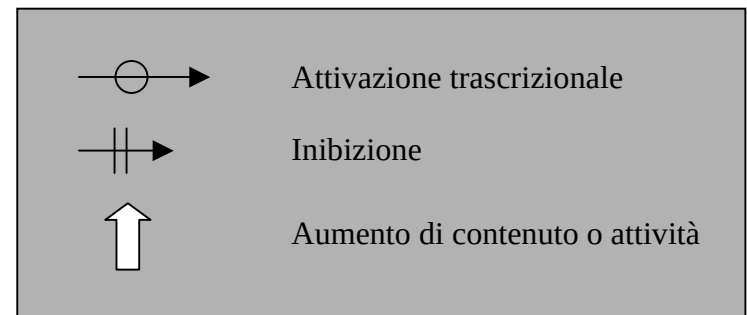
Acido fitanico

GLI ACIDI GRASSI INDUCONO IL PROPRIO CATABOLISMO TRAMITE PPAR α



Acidi grassi dalla dieta

- Ac. grassi a lunga catena
- Ac. grassi poliinsaturi (PUFA)
- Ac. grassi a catena ramificata
- Ac. pristanico dal fitolo



PPAR γ : LEGAME DIRETTO FRA CONCENTRAZIONE ACIDI GRASSI E LIPOGENESI

***induce geni per la lipogenesi**

- ↑FABP
- ↑Lipoproteina lipasi
- ↑Acil CoA sintasi
- ↑Fosfoenolpiruvato chinasi

***aumenta UCP-1**

***reprime geni che inducono lipolisi**

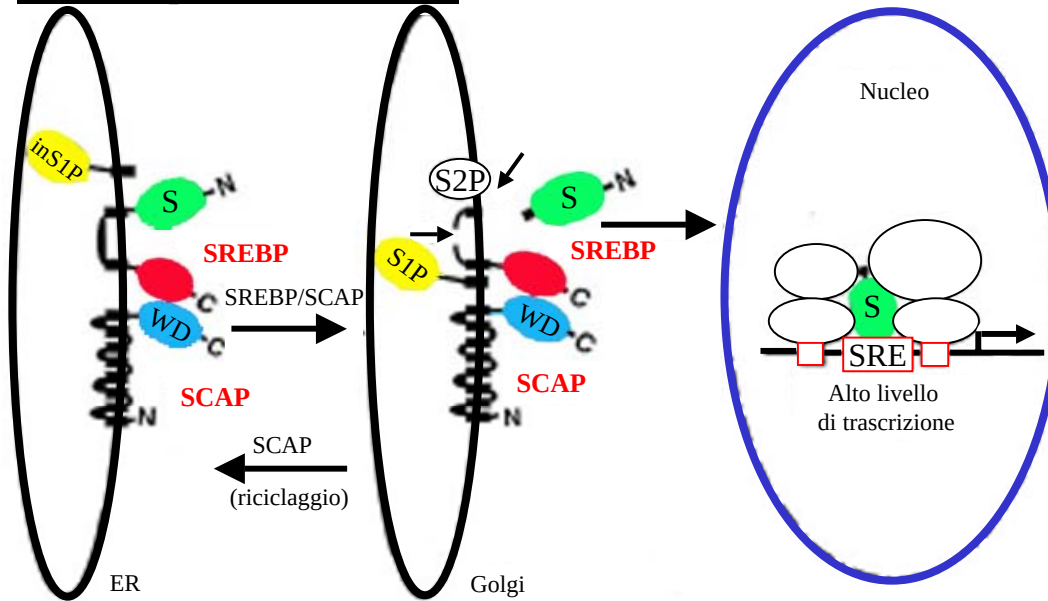
- ↓recettore β_3 adrenergico
- ↓leptina
- ↓TNF α (Tumor Necrosis Factor- α)

***induce geni coinvolti nell'uptake del glucosio e nella via di segnale dell'insulina**

- ↑fosfatidilinositolo 3 chinasi
- ↑IRS-1, IRS-2 (substrato per il recettore dell' insulina)
- ↑Glut4

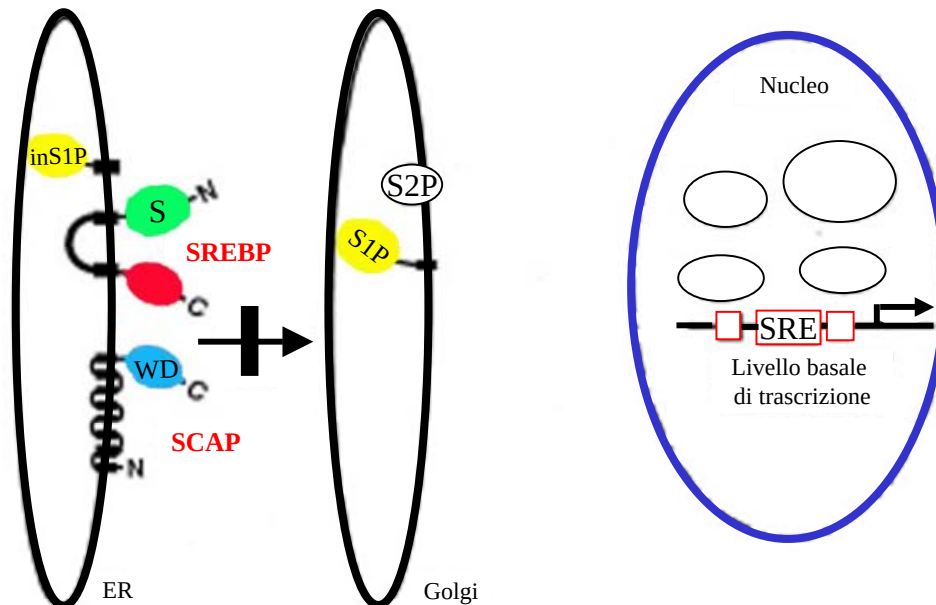
STEROLI

Cellule deplete di colesterolo

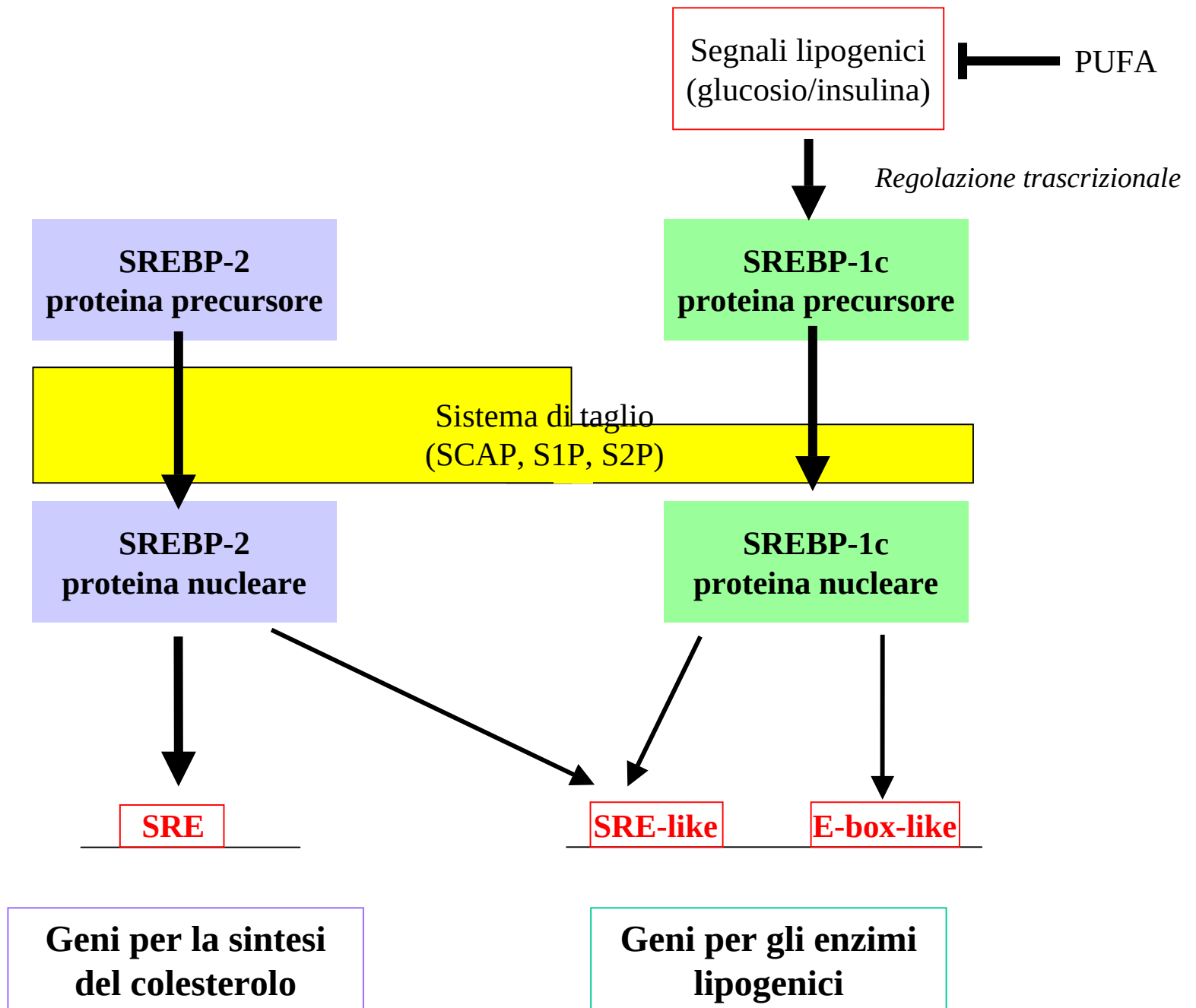


RIP Regulated Intramembrane Proteolysis

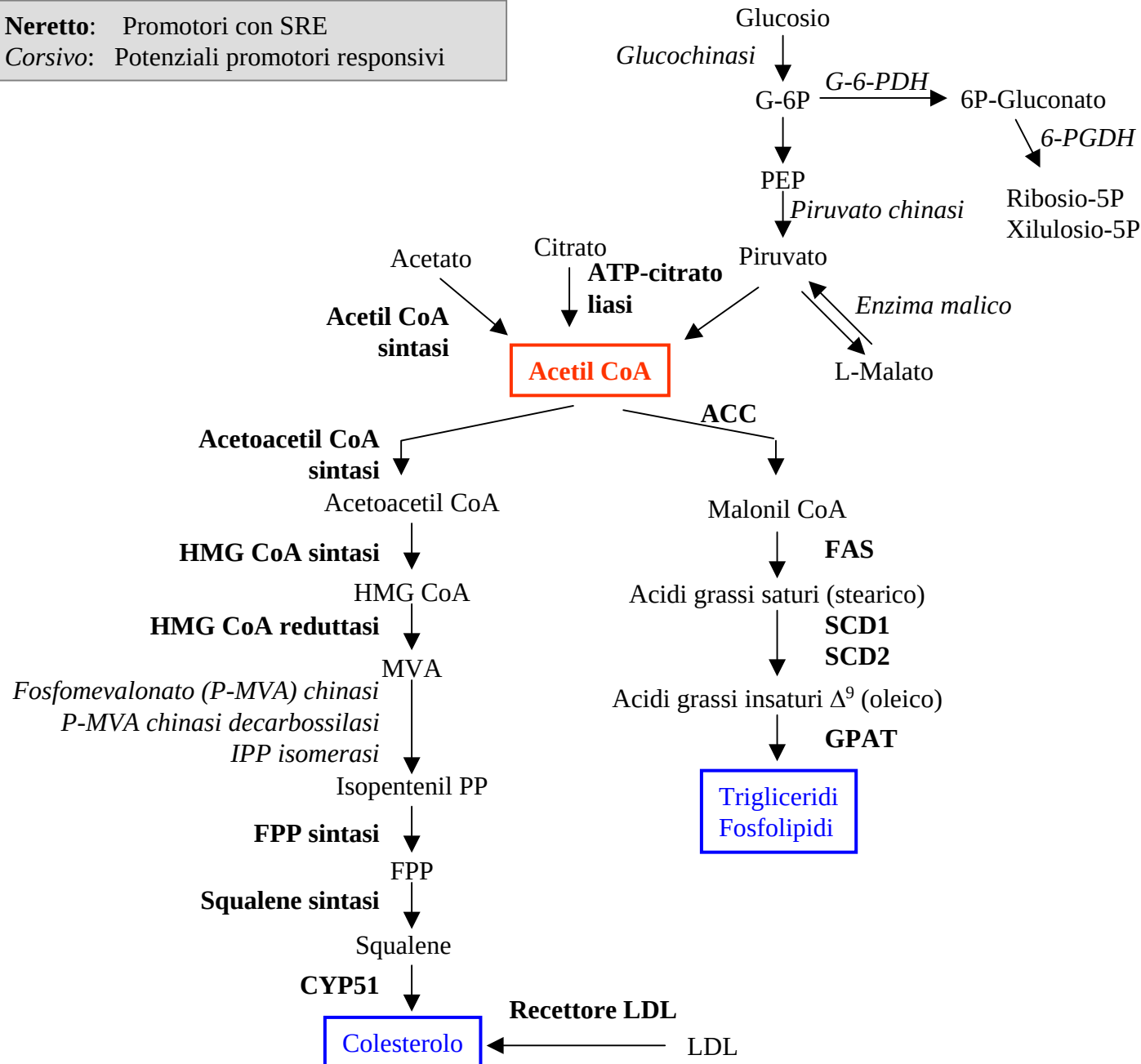
Cellule supplementate con colesterolo



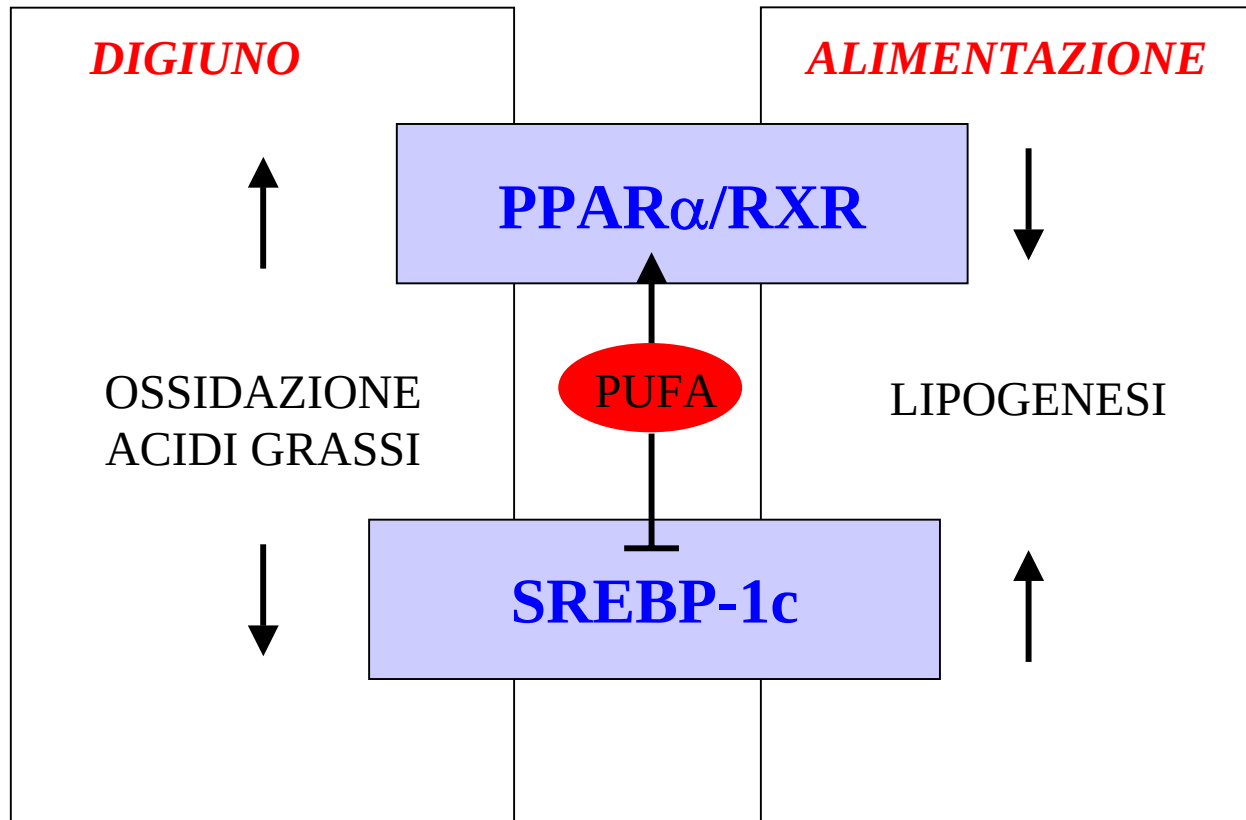
S1P = Site-1 Protease
inS1P = precursore inattivo di S1P
S2P = Site-2 Protease
SREBP = SRE Binding Protein
SCAP = SREBP- Cleavage Activating Protein
SRE = Sterol Regulatory Element



Neretto: Promotori con SRE
Corsivo: Potenziali promotori responsivi



I PUFA HANNO EFFETTI OPPOSTI SU SREBP-1 E PPAR α



INFIAMMAZIONE

PUFA: effetto anti infiammatorio

PUFA-PPAR α - cellule muscolari lisce dei vasi

PUFA-PPAR γ - macrofagi

Azione su un secondo evento trascrizionale

Inibizione AP-1 (interazione diretta con il gruppo amino-terminale di c-Jun) e **NF-kB** (induce I κ B)

Acido eicosapentaenoico EPA

- ❖ Previene degradazione I κ B inibendo il suo effettore I κ B chinasi (formando legame estere)
- ❖ Interviene nel metabolismo della lipossigenasi
 - 15 HETE 15-idrossi acido eicosatetraenoico
 - upregolatore della via proteolitica aumentando catabolismo I κ B
 - EPA contrasta formazione di 15 HETE