



Foto di Scamperdale

Agave sisalana

## POTENZIALITÀ TERAPEUTICHE DELL'AGAVE NELL'OSTEOSARCOMA

*Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'incidenza dei tumori non diminuisce, nonostante i progressi nel campo della prevenzione, della diagnostica e della terapia. Ricerche recenti lasciano supporre che i fattori ambientali epigenetici e la dieta abbiano un ruolo importante nella formazione dei tumori. La ricerca scientifica di nuove sostanze antitumorali si rivolge anche verso le piante medicinali, che racchiudono sostanze attive potenzialmente utili in campo oncologico perché in grado di colpire molteplici bersagli; una di queste è l'Agave, che mostra un'attività antiproliferativa nei confronti di un cosiddetto "tumore orfano", l'osteosarcoma.*

**\*Sabrina Strano**  
**\*Claudio Pulito**  
**\*Sara Donzelli**  
**\*Giovanni Blandino**

**I**l Cancro è la seconda causa di morte nel mondo dopo le patologie cardiovascolari (Siegel *et al.*, 2019). È caratterizzato da mutazioni genetiche ed epigenetiche. È una malattia molto complessa con una struttura tissutale altamente dinamica e in continua evoluzione che tende ad adattarsi al suo microambiente. Gli studi condotti negli ultimi decenni hanno chiarito le basi genetiche della trasformazione di una cellula normale in una tumorale. La sua struttura costituita da bilioni di cellule, presenta nel complesso solo una piccola percentuale di cellule portatrici di mutazioni, provenienti da un'imperfetta replicazione del DNA (Reiter *et al.*, 2019). L'accumulo delle mutazioni conferisce al tumore nel tempo alcune peculiarità dette "pilastri del Cancro", che aiutano l'impianto e lo sviluppo del tumore dentro l'ospite fino alla sua disseminazione sistemica (Hanahan e Weinberg, 2000; 2001). I cloni neoplastici generatisi, sono dotati di una notevole eterogeneità inter- e intratumorale, sia nel tumore primitivo sia in quello metastatico, che concorre nella determinazione della resistenza alle terapie (Janiszewska, 2019). Eccezion fatta per la piccola frazione rappresentata dai tumori familiari, la storia biologica di un tumore ha un lungo decorso, nel corso del quale è possibile intervenire mediante degli approcci chemiopreventivi (Hong e Sporn, 1997).

## Epigenetica e Cancro

Secondo l'ultimo rapporto del WHO, nonostante gli avanzamenti diagnostici e terapeutici e le campagne di prevenzione, l'incidenza globale dei tumori non arretra (<https://www.who.int>).

La distribuzione e la variazione d'incidenza dei diversi tipi di tumore tra le varie aree geografiche e anche nell'ambito delle stesse regioni, ci porta a supporre che i fattori ambientali epigenetici e la dieta svolgano un ruolo decisivo nella formazione di un tumore (Wiseman *et al.*, 2019).

Gli studi di genetica di popolazione hanno poi dimostrato che l'ambiente impatta sull'epigenoma (Martin *et al.*, 2018; Cavalli *et al.*, 2019) ossia su quei cambiamenti che non comportino un'alterazione delle sequenze dello stesso Genoma (Tammen *et al.*, 2013).

I meccanismi epigenetici regola-

no l'espressione dei geni tramite la metilazione del DNA, le modificazioni post-traduzionali degli istoni, e l'espressione di RNA non codificanti. Ogni meccanismo epigenetico è controllato da classi di proteine che attaccano, rimuovono o mantengono dei gruppi chimici specifici e che rappresentano dei marcatori epigenetici per l'attivazione o l'inattivazione della trascrizione genica. I meccanismi genetici ed epigenetici non sono a sé stanti ma appaiono interconnessi tra di loro. Il collegamento tra l'Epigenoma e il Genoma avviene attraverso un circuito a "feedback" che organizza le funzioni cellulari molecolari. Quando a causa di fattori interni o esterni, tale circuito si disconnette e la funzione fisiologica normale della cellula è compromessa, inizia il processo di trasformazione tumorale.

Vari studi hanno dimostrato che

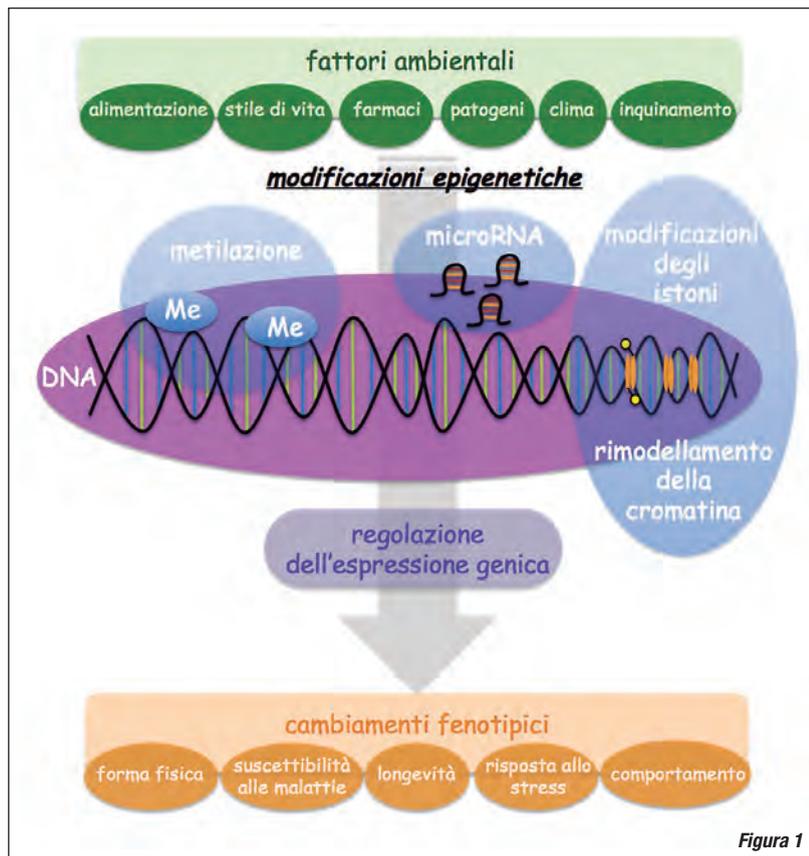
in molti casi la predisposizione genetica crea il potenziale per l'insorgenza di una malattia ma soltanto dopo un'esposizione, per esempio ad agenti tossici ambientali quali l'amianto si sviluppa il mesotelioma (Yap *et al.*, 2017). Ossia "la genetica fornisce la pistola ma l'ambiente preme il grilletto" (Judith Stern).

Contaminanti quali il cadmio, il cromo, il mercurio, l'arsenico, il bisfenolo A, i policiclici aromatici e l'aflatossina B1 causano un'ipometilazione del DNA. Anche alcuni fattori nutrizionali, quali i folati, la vitamina B, l'omocisteina, possono alterare l'epigenoma e dare origine a delle anomalie fetali (Martin *et al.*, 2019). Un aspetto importante che studia l'epigenetica sono proprio gli effetti dell'interazione tra il Genoma e l'ambiente e gli effetti protettivi che può avere un tipo d'intervento nutrizionale sulla predisposizione all'insorgenza o meno di una patologia cronica o neoplastica (Jasek *et al.*, 2019).

Le situazioni di disagio sociale sono anche connesse allo stato di salute o malattia degli individui. Un'esistenza condotta in ambienti insalubri, in condizioni psicofisiche stressanti, comporta una peggiore risposta alle infezioni, alla cicatrizzazione, un'accelerata immunosenescenza cellulare e un'alterazione nella regolazione ormonale del cortisolo (Dowd *et al.*, 2009).

Gli agenti esterni, come le radiazioni UV, l'inquinamento, il fumo di tabacco o le infezioni, l'abuso di alcool, una dieta ricca di carni lavorate e carboidrati e una vita sedentaria hanno un impatto negativo sull'organismo aumentando le probabilità di una sua alterata regolazione.

Di contro, la dieta mediterranea e uno stile di vita sano sono considerati dei fattori protettivi contro il cancro (Bradbury *et al.*, 2014). Più che un singolo fattore nutrizionale, una condizione metabolica sana ed equilibrata protegge



l'organismo dalle malattie (Zmora *et al.*, 2018).

Recentemente, un'attenzione ampia è stata rivolta al ruolo esercitato dal Microbiota nella patogenesi dei tumori non solo del tratto gastrointestinale ma anche degli altri compartimenti (Eisenstein *et al.*, 2020). La Dieta, l'abuso di alcool e altri fattori dello stile di vita influenzano il microbiota intestinale e quest'ultimo, a sua volta, può interagire con il sistema immunitario modulando la risposta dell'organismo alla progressione del tumore. Il contenuto dietetico regola il microbiota, attraverso la sua capacità di promuovere la crescita dei batteri che hanno delle proprietà oncosoppressive o oncogeniche (Steck *et al.*, 2020). È il caso della presenza di microrganismi come *F. nucleatum* testati ad alta concentrazione nei tumori del colon-retto e che può generare una diversa sensibilità di risposta all'immunoterapia e alla chemioterapia (Yu *et al.*, 2017).

### Potenziale impiego delle piante come "Epidrugs"

Le piante e i loro metaboliti secondari, presenti nelle radici, foglie, fiori, steli, hanno diverse proprietà: antinfiammatorie, immunomodulanti, antibatteriche, antivirali, antiossidanti e antitumorali.

Sono dotate anche di plasticità che consente loro di adattarsi, per esempio ritardando la fioritura, a variazioni ambientali secondarie a stress o a siccità o ad aumentata salinità. Questi adattamenti nella pianta sono possibili grazie alla memoria

epigenetica.

Inoltre, le piante possono agire anche sui processi epigenetici delle cellule dei mammiferi attraverso la modulazione degli enzimi chiave coinvolti nella modificazione degli istoni cioè gli inibitori dell'istone acetiltransferasi / deacetilasi e delle metiltransferasi/ demetilasi e sulle sequenze di RNA non codificanti (Hardy *et al.*, 2011).

Le piante, grazie alle loro proprietà pleiotropiche, sono capaci di interagire con multipli bersagli molecolari, inclusi i fattori trascrizionali, regolatori epigenetici, regolatori del ciclo cellulare, modulatori dello stress ossidativo; per di più modulano dei meccanismi chiave della tumorigenesi attraverso l'ipermetilazione dei geni oncosoppressori e l'ipometilazione degli oncogeni (Arora *et al.*, 2019). Tra questi, la curcuma, il resveratrolo, i composti fenolici presenti nel vino rosso quali le antocianine, gli stilbenoidi, i monofenoli, la quercetina, i glucosidi, i flavonoidi (Shankar *et al.*, 2016) nonché gli isotiocianati contenuti nelle crucifere (Brassicaceae), i sulfarani, i polifenoli abbondanti nei cereali, nella frutta, nel vino e nel tè (Ratoviski *et al.*, 2017).

Complessi molecolari derivati dalle piante, potrebbero essere utilizzati in campo oncologico in associazione con i chemioterapici per sensibilizzare le cellule tumorali ai trattamenti convenzionali e in campo chemiopreventivo su soggetti ad alto rischio per ridurre le proba-

bilità d'insorgenza del tumore (Reyes *et al.*, 2019).

### Il contributo delle piante nella lotta al Cancro

Le piante e le loro formulazioni prima dell'avvento della farmacologia moderna hanno rappresentato una fonte indispensabile per il trattamento delle malattie (Thomford *et al.*, 2018).

Anche in Oncologia, tra le 175 molecole approvate nella terapia dal 1940 a oggi, 85 sono i prodotti provenienti dal mondo naturale. Composti chemioterapici come gli alcaloidi della Vincina, i taxani, le pipodofilotossine, le campotechine, le antracine e gli antimetaboliti, fanno parte dei protocolli standard terapeutici (Newman *et al.*, 2016; Lin *et al.*, 2020).

Il meccanismo attraverso cui i metaboliti secondari esercitano un'attività antitumorale è ancora oggetto di ricerca. Avverrebbe attraverso la modulazione di diverse vie di segnale implicate nella proliferazione, nell'angiogenesi, invasione, metastasi o tramite una modulazione dei microRNA e l'attivazione dei ROS o degli enzimi antiossidanti (la superossidodismutasi, il glutatione, le catalasi) (Pulito *et al.*, 2015; 2018).

Gli agenti chemioterapici, sintetici, semi-sintetici, usati da soli o in combinazione con altri agenti hanno un'azione di tipo citotossica, che comporta la distruzione delle cellule in divisione normali e cancerose. Ne conseguono una serie di effetti collaterali quali la mielodepres-



Foto di Scott Zona

*Agave sisalana, la sperimentazione ne ha evidenziato l'attività antitumorale, in particolare nei confronti dell'osteosarcoma*

sione, le mucositi, la diarrea, la fatigue, la neurotossicità, i danni renali, la cardiotoxicità, la perdita dei capelli e degli annessi cutanei con notevole compromissione della qualità di vita dei pazienti.

I complessi naturali hanno il vantaggio rispetto a quelli di sintesi di non avere tossicità, sono presenti nei cibi che consumiamo giornalmente; hanno un'alta compliance e bassi costi. L'efficacia della terapia convenzionale è tuttora limitata dalla tossicità dei farmaci, dalla specificità dei bersagli di alcuni tipi di farmaci che li rendono efficaci solo su alcune sottopopolazioni di pazienti oncologici e dall'insorgere della chemioresistenza (Yuan *et al.*, 2017).

### **Perché insorgono i meccanismi di chemioresistenza?**

La resistenza alla chemioterapia può essere suddivisa in due categorie: intrinseca o acquisita. La farmaco resistenza intrinseca è causata da aberrazioni quali le mutazioni somatiche e le amplificazioni del DNA che rendono fallimentare la terapia primaria, prima dell'inizio del trattamento (Difman *et al.*, 2015).

La farmaco resistenza acquisita invece può verificarsi nel corso delle terapie in seguito a una pressione selettiva all'interno dello stesso tumore in cui, durante i trattamenti prendono il sopravvento delle distinte sottopopolazioni cellulari portatrici di meccanismi diversi di resistenza e nella stessa lesione tumorale o in diverse lesioni metastatiche (Salgia *et al.*, 2018). Diversi meccanismi concorrono alla chemioresistenza: l'eterogeneità tumorale, l'inattivazione del farmaco, l'evasione dalla morte cellulare programmata, l'aumentato riparo del DNA, l'alterato flusso del farmaco. Infatti, la massa tumorale è costituita da cellule eterogenee



Foto di Forest and Kim Starr

*Il succo di Agave sisalana ha mostrato attività antisettiche, antinfiammatorie e immunomodulanti*



Foto di Forest and Kim Starr

tra loro, che rispondono diversamente al farmaco, e che sono irrorate da una struttura vascolare disorganizzata. Questo comporta un flusso irregolare, rallentato e a basso regime di ossigeno, soggetto a cambiamenti pressori e di pH cellulare, tutti fattori che concorrono nel rallentamento della diffusione e dell'efficacia del farmaco e che giocano a favore della chemioresistenza (Mansoori *et al.*, 2017).

### L'Osteosarcoma, un tumore orfano

L'Osteosarcoma è un cosiddetto "tumore orfano" perché colpisce meno di 200.000 persone/anno nel mondo. È un tumore molto aggressivo che si sviluppa nelle ossa lunghe degli arti in età pediatrica. Frequentemente si associa a sindromi ereditarie quali la LI-Fraumeni, la S. di Rothmund-Thompson o il Retinoblastoma ereditario (Kansara M *et al.*, 2014). L'eziologia del tumore è sconosciuta, l'unico fattore riconosciuto oggi è l'esposizione prolungata a radiazioni ionizzanti.

Si manifesta con dolore e tumefazione ossea. Il profilo molecolare dell'osteosarcoma presenta un cariotipo complesso associato a instabilità cromosomale e che mostra poche alterazioni genetiche quali le inattivazioni dei geni oncosoppressori P53, RB e la deregolazione di molte vie di segnale quali VEGF, TGFB, PI3K/Akt/mTor, YAP coinvolte nella tumorigenesi (Saraf *et al.*, 2018; Morice *et al.*, 2020). Il trattamento consiste principalmente nella resezione chirurgica e nel trattamento radioterapico. Lo schema di trattamento è ancora rappresentato da cisplatino e doxorubicina. L'osteosarcoma si accompagna a chemio e radioresistenza, dovuto alla presenza di sottopopolazioni di cellule staminali e ad aberranti regolazioni di vie di segnale oncogeniche, tra le

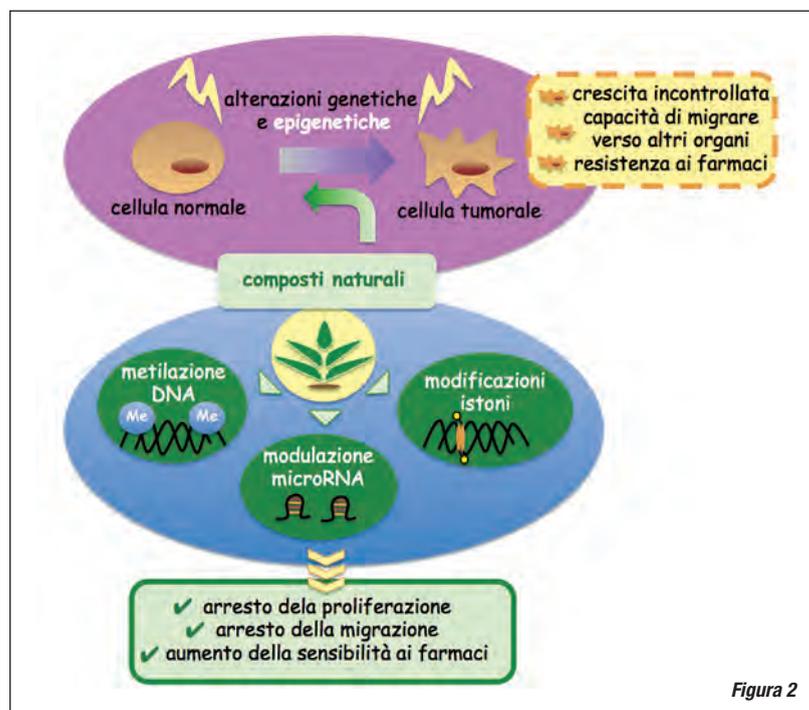


Figura 2

quali quella di HIPPO (Brown *et al.*, 2017; Kovar *et al.*, 2020). Lo sviluppo di metastasi prevalentemente polmonari rimane la principale causa di fallimento delle terapie. Infatti, il tasso di sopravvivenza nei casi di osteosarcoma recidivante o metastatico è molto scarso con una sopravvivenza non superiore agli 11-13 mesi.

Sono in corso alcuni studi clinici con farmaci immunoterapici quali Pembrolizumab, con bifosfonati quali l'acido zoledronico, con anticorpi monoclonali umanizzati quali Natalizumab, in soggetti giovani con osteosarcoma avanzato ([www.clinicaltrials.nih.gov](http://www.clinicaltrials.nih.gov)).

A oggi, i risultati deludenti motivano la scelta di intraprendere delle nuove vie terapeutiche nel trattamento dell'osteosarcoma. I composti naturali, come abbiamo già discusso, offrono enormi potenzialità grazie alla loro capacità di colpire molteplici bersagli. Alcune evidenze sperimentali hanno dimostrato l'efficacia in tal senso dei fitocomplessi su

diversi istotipi tumorali. Composti quali i sulfarani, la curcuma, il resveratrolo, l'apigenina, gli organosolfidi, mostravano una attività antiproliferativa nell'osteosarcoma (Angulo *et al.*, 2017).

A tale scopo, nel nostro laboratorio, abbiamo condotto uno screening su diversi estratti naturali e abbiamo identificato in *Agave sisalana* una pianta che mostrava a nostro avviso notevole interesse per le sue caratteristiche biologiche e funzionali, come anche per il suo uso come sciroppo prebiotico, che apre maggiori possibilità di applicabilità in campo oncologico.

### L'Agave, una pianta tutta da scoprire

Il genus *Agave* comprende 210 specie sparse nelle regioni tropicali e subtropicali del mondo in ambienti aridi e desertici. Circa il 75 % delle varietà sono presenti in Messico, che per questo viene considerato il centro di maggiore diversità per la coltivazione dell'Agave.

Le proprietà benefiche di questa pianta erano già ben note in era pre-colombiana. Le piante di Agave erano usate dagli indigeni per combattere la dissenteria, le malattie urinarie, le infezioni batteriche e per guarire le ferite (Lopez-Romero *et al.*, 2018).

Oggi l'Agave viene impiegata per la produzione di sciroppi e bevande alcoliche quali la tequila, mezcan e bacanora, nonché di fibre e materiale ornamentale.

Per la preparazione delle bevande alcoliche, si utilizza la testa della pianta, giunta in età matura, che viene successivamente cotta, fermentata e distillata.

Tra queste *Agave sisalana* Perrine ex Engelmann, deriva il suo nome dalle fibre che si estraggono dalle sue foglie (Santos

*et al.*, 2015). Le sue infiorescenze a pannocchia sono tra le più grandi nel regno vegetale e possono raggiungere i 10 metri d'altezza. Solo il 3-5% del peso della pianta viene utilizzato per la fabbricazione delle fibre. Il restante 95-97% del peso totale è eliminato.

Le altre parti della pianta contengono dei metaboliti secondari, quali le saponine, i flavonoidi e i carboidrati che non sono indispensabili per la vita della pianta ma che svolgono delle funzioni superiori specializzate quali proteggere la pianta dai predatori e dagli insulti ambientali.

Vari studi sono stati condotti *in vitro* sugli effetti antimicrobici e antiossidanti di *A. sisalana* (Tewari *et al.*, 2014). Il succo di

*A. sisalana* ha mostrato diverse proprietà farmacologiche come antisettico, antinfiammatorio, immunomodulante, antibatterico, analgesico, antielmintico, antibatterico contro alcuni ceppi Gram positivi (*Streptococcus pyogenes*) e Gram negativi (*Salmonella typhi*, *Escherichia coli*) e come antifungino (*Candida albicans*).

Il meccanismo attraverso il quale l'Agave inibisce la crescita di un tumore non era noto (Ferraiuolo *et al.*, 2018). A tale scopo, nel nostro laboratorio, abbiamo testato degli estratti di *A. sisalana* in diverse linee di osteosarcoma. Abbiamo dimostrato che l'Agave era in grado di ridurre la capacità invasiva e la clonogenicità delle cellule provenienti da pazienti di osteosarcoma. Inol-

tre, l'Agave era dotata di una forte attività citotossica sulle cellule del tumore, e ne aumentava la loro capacità apoptotica. In seguito, ci siamo chiesti se tale effetto anti-proliferativo fosse selettivo per l'osteosarcoma o la sua attività citotossica potesse essere estesa ad altri tipi di tumore. L'Agave mostrava un'attività antitumorale in diversi tipi di tumore ma nell'osteosarcoma era sufficiente una concentrazione molto bassa di estratto per uccidere le cellule tumorali. Inoltre, l'Agave era capace di rimuovere la chemio e radio resistenza. Esperimenti condotti su linee cellulari che crescevano indisturbate nel terreno di coltura contenente Cisplatino e dunque insensibili ai trattamenti terapeutici, mostravano come l'Agave fosse in grado di uccidere le cellule di osteosarcoma che crescevano nonostante la presenza del chemioterapico. Tali effetti tossici non si osservavano nelle cellule normali.

### Ma come fa l'Agave a uccidere un tumore così aggressivo?

Abbiamo dimostrato che l'Agave impatta sulla tumorigenesi dell'osteosarcoma dapprima degradando le proteine oncogeni-

che YAP e TAZ e poi agendo sulla loro trascrizione e inattivando un altro mediatore oncogenico, NF- $\kappa$ B. Tale meccanismo ci suggerisce che è possibile bloccare la attività antitumorale dell'osteosarcoma, utilizzando l'Agave come inibitore di un importante via di segnale oncogenica.

#### Ringraziamenti

**Siamo grati all'Associazione Aurora Tomaselli per il continuo supporto e incoraggiamento.**

**\*Istituto Tumori Regina Elena, Roma**

#### Bibliografia

Allsopp P., Possemiers S. *et al.* An exploratory study into the putative prebiotic activity of fructans isolated from *Agave angustifolia* and the associated anticancer activity. *Anaerobe*. 22,38-44.2013.

Angulo P., Kaushik G., Subramaniam D. *et al.* Natural compounds targeting major cell signaling pathways: a novel paradigm for osteosarcoma therapy. *J. of Hematol. & Oncology*. 10.10.2017.

Arora I., Sharma M. and Tollefsbol T.O. Combinatorial epigenetics impact of polyphenols and phytochemicals in cancer prevention and therapy. *IJMS* 20,4567. 2019.

Bradbury K.E., Appleby P.N., Key T.J. Fruit, vegetables and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and

Nutrition. (EPIC). *Am. J. Clin. Nutr.* 100. 349S-8S. 2014.

Brown H.K., Gabriel M.T. and Heymann D. Cancer stem cells in osteosarcoma. *Cancer Letters*. 189-195. 2017.

Cavalli G. and Heard. E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*. vol.571. 489-499. 2019.

Difman A.R. and Schneider D.S. Defining resistance and tolerance in cancer. *Cell Report*. 13,884-887. 2015.

Dowd J.B. and Aiello. Socioeconomic differentials in immune response. *Epidemiology* nov.20 (6): 902-8.2009.

Eisenstein M. The haunt for a healthy microbiome. *Nature* vol. 577. S6-7. 2020.

Ferraiuolo M., Pulito C., Edmonson M.F., Korita E., Maidecchi A., Donzelli S., Muti P., Serra M., Sudol M., Strano S. and Blandino G. Agave negatively regulates YAP and TAZ transcriptionally and post-translationally in osteosarcoma cell lines. *Cancer Letters* .433. 18-32. 2018.

Hanahan D. and Weinberg R. The hallmarks of cancer. *Cell*. 100: 57-70. 2000.

Hanahan D. and Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 144: 646-74. 2001

Hardy. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics* 1;3 (4): 503-518. 2011.

Hong W. and Sporn M. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science*. vol. 278;5340. 1997.

Janiszewska M. The microcosmos of intratumor heterogeneity: the space-time of cancer evolution. *Oncogene*.

Jasek K. *et al.* DNA methylation status in cancer disease: Modulation by plant-derived natural compounds and dietary interventions. *Biomolecules*. 9, 209. 1-19. 2019.

Kansara M., Teng MW *et al.* Translational biology of osteosarcoma. *Nature Rev. in Cancer*. 14 (11); 722-35. 2014.

Kovar H., Berbaumer L. and Saric B.R. The YAP/TAZ pathway in osteogenesis and bone sarcoma pathogenesis. *Cells*. 9(4);972. 2020.

Lin S.R., Chang C. H., Hsu C.F. *et al.* Natural compound as potential adjuvants to cancer therapy: Preclinical evidences. *Brit. J. of Pharmacology*.177.1409-23. 2020.

Lopez-Romero J.C., Ayala-Zavala J.F., Gonzales-Aguilar G.A., Pena-Ramos E.A. and Gonzales Rios. H. Biological activities of Agave by-products and their possible applications in food and pharmaceuticals. *J. Sci. Food Agric*. 2018.

Mansoori B., Mohammadi A., Davudian S. *et al.* The different mechanisms of cancer drug resistance: A brief review. *Adv Pharm Bull*, 7, 339-348. 2017.

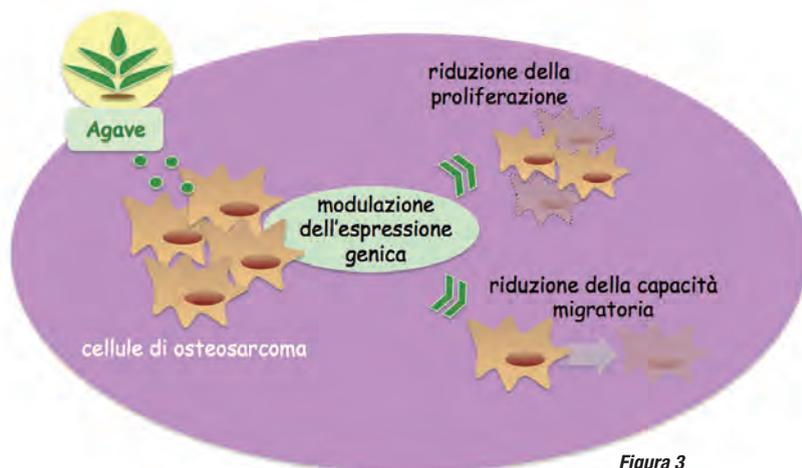


Figura 3



*Agave sisalana*



*Agave sisalana* in fioritura

- Martin E.M., Fry R.C. Environmental influences on the Epigenome: Exposure-associated DNA Methylation in human population. *Ann. Rev. of Public Health*. 39: 309-33. 2018.
- Merlo L.M.F., Pepper J.W., Reid B.J., Maley C.C. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat. Rev. in Cancer* 6:924-35. 2006.
- Montgomery McKale *et al.* Epigenetic regulation by dietary compounds in Cancer Prevention. *Am. Soc. for Nutrition*. 10. 1012-1029. 2019.
- Morice. S., Daneau G., Redini F. *et al.* HIP-PO/YAP signaling pathway: a promising therapeutic target in bone pediatric cancers? *Cancers*. Mar;10;12(3):645. 2020.
- Newman D., Cragg G. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J. Natl. Prod.* 79 (3):629-661. 2016.
- Pulito C., Korita E., Sacconi A., Valerio M.C., Casadei L., Lo Sardo F., Mori F., Ferraiuolo M., Grasso G., Maidecchi A., Lucci J., Sudol M., Muti P., Blandino G. and Strano S. Dropwort-induced metabolic reprogramming restraining YAP/TAZ/TEAD Oncogenic axis in Mesothelioma. *J. Exp.Clin.Canc. Res.* 38 (1).349. 2019.
- Pulito C., Mori F., Sacconi A., Casadei L., Ferraiuolo M., Valerio M.C., Santoro R., Goeman F., Maidecchi A., Mattoli L., Manetti C., DiAgostino S., Muti P., Blandino G. and Strano S. *Cynara scolymus* affects malignant pleural mesothelioma by promoting apoptosis and restraining invasion. *Oncotarget* .6. 18134-18150. 2015.
- Raiter J.G., Baretti M., Gerold J.M., Makohon-Moore A.P., Daud A., Iacobuzio Donahue C.A. *et al.*
- An analysis of genetic heterogeneity in untreated cancers. *Nat. Rev. Cancer*. Vol.19.640-650.2019.
- Ratoviski E.A. Anticancer natural compounds as epigenetic modulators of gene expression. *Current Genomics* 18,175-205. 2017.
- Reyes A.C., Lopez-Gonzales J.S., Menes-Flores M. *et al.* Dietary compounds as epigenetic modulating agents in Cancer. *Frontiers in Genetics* vol.10,79, 1-14. 2019.
- Salgia R. and Kulkarni P. The genetic and non-genetic duality of drug resistance in cancer. *Trends in Cancer*. vol.4. n. 2.11-118. 2018.
- Santos J.D.G., Vieira I.J.C. *et al.* Chemicals from *Agave sisalana* Biomass: Isolation and Identification. *I. J. M. Sci.* 16;8761-8771. 2015.
- Saraf A., Fenger J.M. and Roberts R. Osteosarcoma: accelerating progress makes for a hopeful future. *Frontiers in Oncology*. Vol.8 ,4.1-7. 2018.
- Shankar E., Kanwal R., Gupta S. Dietary Phytochemicals as Epigenetic Modifiers in Cancer: Promise and Challenges. *Semin. Canc. Biol.* 40-41. 2016.
- Steck S. E., Murphy E.A. Dietary patterns and cancer risk. *Nat. Rev. in Cancer*. vol. 20. 125-138. 2020.
- Tammen S.A. *et al.* Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol. Aspect. Med.* 3;34: 753-64. 2013.
- Tewari *et al.* *Agave Sisalana* a plant with high chemical diversity and medical importance. *World J. of Pharmac. Res.* 3, Issue 8, 238-249. 2014.
- Thomford N., Sentehebane D., Rowe A. *et al.* Natural products for drug discovery in the 21th century: innovation for novel drug discovery. *I.J.M.S.* 19 (6), 1578. 2018.
- Yap T., Aerts J., Popat S., Fennel D. Novel insight into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat. Rev. in Cancer*. vol.17.417-488. 2017.
- Yuan R., Hou Y., Sun W., Yu J., Liu X., Niu Y., Lu J.J. and Chen X. Natural products to prevent drug resistance in cancer chemotherapy: a review. *Annals of the N.Y. Acad.Scie.* 1401.19-27. 2017.
- Yu *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes Chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell* 170 (3) 548-563. e16. 2017.
- Zmora N., Suez J., Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat. Rev. Gastroent. Hepatol.* 16,335-56. 2018.
- Wiseman. Nutrition and Cancer: prevention and survival. *British J. of Nutrition*. 122,481-487. 2019.

# natural1<sup>®</sup>

Fitoterapia, Cosmetica, Nutraceutica - Mensile di informazione scientifica

## *Speciale Fitoterapia*

- Disturbi articolari
- Tosse, rimedi naturali tradizionali

### **MONOGRAFIA**

Gossipolo: attività  
farmacologiche (parte 2)

### **RICERCA - ONCOLOGIA**

Agave e osteosarcoma

### **RUBRICHE**

Alimentazione  
ragionata

### **RICERCA - OE**

Attività antimicrobica  
di OE di *Cannabis sativa*

[www.natural1.it](http://www.natural1.it)

edizioni  
**GV**<sup>®</sup>

Settembre 2020 ANNO XX - N° 195