

## **PROSTATE OIL**

L'ipertrofia prostatica benigna ( IPB ) o prostata ingrossata, è un disturbo comune che colpisce gli uomini con un'incidenza dell'5-10% dopo i 40 anni di età e fino all'80% tra i 70 e gli 80 anni. In circa la metà di essi si manifestano disturbi urinari. La prostata, quando aumenta di volume, comprime l'uretra ed ostacola il deflusso delle urine. Le fibre muscolari presenti nel tessuto prostatico, inoltre, riducono il calibro del fisiologico " imbuto" costituito dal collo della vescica e dall'uretra.

Sintomi molto comuni sono: flusso urinario ridotto e spesso intermittente, aumento del numero delle minzioni soprattutto notturne, comparsa di stimolo urgente ad urinare, difficoltà ad iniziare la minzione, sgocciolamento e sensazione di incompleto svuotamento della vescica.

## **Olio di Serenoa Repens**

Il Saw Palmetto (Serenoa Repens), o Palma Nana proviene dagli Stati Uniti dove cresce naturalmente nelle regioni costiere dell'Atlantico. Usata per supportare la salute della prostata e delle vie urinarie. Dai suoi frutti si estrae un olio la cui assunzione garantisce una ottimale biodisponibilità dei principi attivi in essa contenuti (acidi grassi e steroli vegetali).

I suoi principali acidi grassi liberi presenti ( *acido laurico, acido oleico e acido miristico* ) inibiscono la **5-alfa-reduttasi**, enzima deputato alla trasformazione del testosterone in diidro testosterone, metabolita biologicamente attivo e causa della proliferazione cellulare e della ipertrofia del tessuto prostatico. ( 7 – 10 - 12 )

Inibisce i recettori presenti nel tessuto prostatico per la *prolattina* ( ormone prodotto dalla ipofisi umana ) bloccandone l'effetto stimolante sulla **5-alfa-reduttasi**. ( 1 - 2 )

Il principale fitosterolo presente ( *β-sitosterolo* ) riduce l'infiammazione prostatica mediata dagli androgeni inibendo le **ciclossigenasi** e le **5-lipossigenasi**, enzimi dotati di attività pro-infiammatoria. Riduce anche l'ostruzione cervico-prostatica migliorando il flusso urinario.(3-4) Riduce le dimensioni della prostata favorendo l'**apoptosi** ( morte cellulare programmata ) ed inibendo la proliferazione cellulare indotta da fattori di crescita.( 5 - 11)

Migliora la nicturia ( impellenza a svuotare la vescica nelle ore notturne ) favorendo il rilassamento della muscolatura liscia del tratto urinario inferiore. ( 6 )

Provoca una spiccata diminuzione dei recettori prostatici per gli *estrogeni*, ormoni coinvolti nell'ipertrofia prostatica. ( 8 – 9 )

## **Olio di semi di zucca**

Grazie all'alto contenuto di *zinco* influisce sul metabolismo degli ormoni androgeni inibendo l'attività dell'enzima 5-alfa-reduttasi e la conversione del testosterone in diidrotestosterone. ( 13 )

Lo *zinco* riduce la secrezione di prolattina, ormone che favorisce il richiamo di testosterone nel tessuto prostatico ed ostacola il legame tra i recettori degli androgeni e il diidrotestosterone. ( 14 )

Il principale fitosterolo presente ( *β-sitosterolo* ) riduce l'infiammazione prostatica mediata dagli androgeni inibendo le **ciclossigenasi** e le **5-lipossigenasi** enzimi dotati di attività pro-infiammatoria. ( 15 )

### **Acidi grassi Omega 3 EPA / DHA**

Una dieta ricca di acidi grassi ω-3 a catena lunga ( EPA / DHA ), presenti principalmente negli alimenti di origine marina, riduce il rischio di tumore della prostata proporzionalmente alla dose assunta. ( 16 – 17 – 18 – 19 – 20 )

Inibiscono la proliferazione cellulare nel tessuto prostatico stimolata dagli androgeni abbassando l'espressione dei "geni" coinvolti, i livelli di estradiolo e testosterone e influenzando la funzionalità dei recettori degli androgeni (AR) diminuendone le quantità nelle cellule del cancro della prostata. ( 21 – 22 – 26 – 27 )

Reprimono l'induzione androgenica della proteina dell'Antigene Prostatico Specifico ( PSA ). ( 28 )

Riducono le dimensioni della prostata favorendo l'**apoptosi** ( morte cellulare programmata ). ( 23 )

Riducono la migrazione e l'invasione dei macrofagi associati al tumore ( TAM ), i principali leucociti dell'infiltrazione intratumorale, il cui aumento è correlato ad una prognosi infausta di cancro della prostata. ( 24 – 29 - 30 )

Rendono le cellule cancerose prostatiche più sensibili alle risposte immunitarie mediate da IL-18 ( interleuchina 18 ) un fattore antitumorale che induce la produzione di IFN-γ ( interferone γ ) principale proteina attivatrice dei linfociti T. ( 25 )

### **Melatonina**

Quale potente antiossidante controlla e contrasta la formazione nei tessuti tumorali dei radicali liberi ( ROS )

Fa aumentare la concentrazione del potente antiossidante *glutathione* nelle cellule tumorali. ( 42 )

Negli anziani aiuta a regolarizzare il ritmo circadiano, ad eliminare i disturbi del sonno notturno e a ridurre gli episodi notturni di nicturia ( necessità di svuotare la vescica più volte durante la notte ). ( 31 )

Manifesta azioni antinfiammatorie e immunostimolanti aumentando le difese dell'ospite contro la progressione del cancro ( 32 )

Inibisce la proliferazione delle cellule tumorali risincronizzando i circuiti del ritmo circadiano disregolato ed inviando segnali alle cellule e agli organi del corpo per riorganizzare i ritmi metabolici. ( 34 – 35 )

Inibisce la proliferazione delle cellule neoplastiche attivando il suo recettore proteico (MT1) presente nel tessuto prostatico, in grado di traslocare i recettori degli androgeni ( AR ) dal nucleo al citoplasma cellulare. Questa traslocazione fa diminuire sensibilmente l'attività trascrizionale del materiale genetico delle cellule neoplastiche regolata da AR, indispensabile nel guidare la progressione del cancro. ( 33 – 37 – 38 - 43 - 44 - 45 )

Provoca l'apoptosi delle cellule neoplastiche ( morte cellulare programmata ). ( 36 – 41 )

Interferisce con i processi di **angiogenesi tumorale** ( crescita di nuovi vasi sanguigni circostanti il tumore ), essenziale per il proliferare delle cellule cancerose sopprimendo l'espressione genica della sintesi delle proteine correlate all' angiogenesi, limitando la densità dei microvasi e compromettendo la vascolarizzazione anormale. ( 39 – 40 )

Riduce gli effetti collaterali della chemioterapia e della radioterapia esaltandone gli effetti terapeutici. ( 46 )

## **BIBLIOGRAFIA**

### **1) Serenoa repens extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia**

[Ther Adv Urol](#). 2011 Aug; 3(4): 193–198. [Razvan Multescu](#) and [Bogdan Geavlete](#)

### **2) Characterizing components of the saw palmetto berry extract (SPBE) on prostate cancer cell growth and traction.**

Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009;379:795–798. Scholtyssek C, Krukiewicz AA, Alonso JL, Sharma KP, Sharma PC, Goldmann WH.

### **3) Effect of Serenoa repens (Permixon(R)) on the expression of inflammation-related genes: Analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma.**

J. Inflamm. 2013;10:11. Silvestri I, Cattarino S, Agliano A, Nicolazzo C, Scarpa S, Salciccia S, Frati L, Gentile V, Sciarra A.

### **4) The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH)**

BJU Int. 2013;112:432–441. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, Sciarra A, Montorsi

### **5) Serenoa repens extract targets mitochondria and activates the intrinsic apoptotic pathway in human prostate cancer cells.**

BJU Int. 2009;103:1275–1283. Baron A, Mancini M, Caldwell E, Cabrelle A, Bernardi P, Pagano F.

**6) Saw palmetto extract suppresses insulin-like growth factor-I signaling and induces stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase phosphorylation in human prostate epithelial cells.**

Endocrinology. 2004;145:3205–3214. Wadsworth TL, Carroll JM, Mallinson RA, Roberts CT, Jr, Roselli CE.

**7) Human prostatic steroid 5 alpha-reductase isoforms - a comparative study of selective inhibitors.**

J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1995;54:273–279. Iehle C, Delos S, Guirou O, Tate R, Raynaud JP, Martin PM.

**8) Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia**

[Food Sci Biotechnol](#) . 2019 dic; 28 (6): 1599–1606. [Youngjoo Kwon](#)

**9) Efficacy and Safety of *Serenoa repens* Extract Among Patients with Benign Prostatic Hyperplasia in China: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial**

J. urology. 2019.02.030. Epub 2019 Mar 14. [Zhangqun Ye 1](#), [Jian Huang 2](#), [Liqun Zhou 3](#), [Shan Chen](#)

**10) Effetti del trattamento a lungo termine con *Serenoa repens* (Permixon) sulle concentrazioni e sulla distribuzione regionale degli androgeni e del fattore di crescita epidermico nell'iperplasia prostatica benigna** Prostata 37 : 77-83(1998) Di Silverio F., Monti S., Sciarra A., Varasano PA, Martini C., Lanzara S., et al.

**11) Induzione dell'apoptosi e inibizione della proliferazione cellulare mediante l'estratto lipido-sterolico di *Serenoa repens* (LSESr, Permixon®) nell'iperplasia prostatica benigna**

Prostata 45 : 259–259(2000) Vacherot F., Azzouz M., Gil-Diez-De-Medina S., Colombel M., De LaTaille A., Lefrere Belda M.-A., et al.

**12) Pharmacologically relevant receptor binding characteristics and 5alpha-reductase inhibitory activity of free fatty acids contained in saw palmetto extract.**

Biol. Pharm. Bull. 2009;32:646-650. Abe M, Ito Y, Oyunzul L, Oki-Fujino T, Yamada S.

**13) Inhibition of testosterone-induced hyperplasia of the prostate of sprague-dawley rats by pumpkin seed oil**

J med food Summer 2006;9(2):284-6. [M Gossell-Williams 1](#), [A Davis](#), [N O'Connor](#)

**14) Zinc status of patients with benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma**

[Indian J Urol](#). 2011 Jan-Mar; 27(1): 14–18. [Pamela Christudoss](#), [R. Selvakumar](#), [Joseph J. Fleming](#), and [Ganesh Gopalakrishnan](#)

15) **Effects of pumpkin seed oil and saw palmetto oil in Korean men with symptomatic benign prostatic hyperplasia**

[Nutr Res Pract](#). 2009 Winter; 3(4): 323–327. [Heeok Hong](#),<sup>1</sup> [Chun-Soo Kim](#),<sup>2</sup> and [Sungho Maen](#)

16) **Effects of DHA and EPA on androgen-mediated cell growth and gene expression in LNCaP prostate cancer cells.**

[Carcinogenesis](#). 2001;22(8):1201–6. Chung BH, Mitchell SH, Zhang J-S, Young CYF.

17) **The role of the tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio in regulating tumor angiogenesis.**

[Cancer Metastasis Rev](#). 2013;32:201–10. Kang JX, Liu A.

18) **Effect of n-3 and n-6 unsaturated fatty acids on prostate cancer (PC-3) and prostate epithelial (RWPE-1) cells in vitro.**

[Lipids Health Dis](#). 2013;12:160–74. Meng H, Shen Y, Shen J, Zhou F, Shen S, Das UN.

19) **Mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prostate cancer prevention.**

[Biomed Res Int](#). 2013;824563:1–10. Gu Z, Suburu J, Chen H, Chen YQ.

20) **Roles of eicosanoids in prostate cancer.**

[Futur Lipidol](#). 2008;3(4):453–67. Nithipatikom K, Campbell WB.

21) **Omega-3 fatty acids and other FFA4 agonists inhibit growth factor signaling in human prostate cancer cells.**

[J Pharmacol Exp Ther](#). 2015;352:1–15. Liu Z, Hopkins MM, Zhang Z, Quisenberry CB, Fix LC, Galvan BM, et al.

22) **Polyunsaturated fatty acids affect the localization and signaling of PIP3/Akt in prostate cancer cells.**

[Carcinogenesis](#). 2013;34:1968–75. Gu Z, Wu J, Wang S, Suburu J, Chen H, Thomas MJ, et al.

23) **The omega-3 polyunsaturated fatty acid DHA induces simultaneous apoptosis and autophagy via mitochondrial ROS-mediated Akt-mTOR signaling in prostate cancer cells**

**expressing mutant p53. This paper provides evidence for a cellular mechanism of action of n-3 FAs in prostate cancer.**

BioMed Research International 2013: 1–11. Shin S, Jing K, Jeong S, Kim N, Song K-S, Heo J-Y, Park J-H, Seo K-S, Han J, Park J-I, Kweon G-R, Park S-K, Wu T, Hwang B-D, Lim K

**24) Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on prostate cancer cell migration and invasion induced by tumor-associated macrophages. This paper provides evidence for a cellular mechanism of action of n-3 FAs in prostate cancer.**

PLoS ONE. 2014;9(6):e99630. Li C-C, Hou Y-C, Yeh C-L, Yeh S-L.

**25) N-3 polyunsaturated fatty acids inhibit IFN- $\gamma$ -induced IL-18 binding protein production by prostate cancer cells.. This paper provides evidence for a cellular mechanism of action of n-3 FAs in prostate cancer.**

Cancer Immunol Immunother. 2015;64:249–58 Wang X, Breeze A, Kulka M.

**26) Effect of altering dietary n-6/n-3 fatty acid ratios on prostate cancer membrane composition, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2.**

Clin Cancer Res. 2006;12(15):4662–70. Kobayashi N, Barnard J, Henning SM, Elashoff D, Reddy ST, Cohen P, et al.

**27) Dietary omega-3 fatty acids, cyclooxygenase-2 genetic variation, and aggressive prostate cancer risk.**

Clin Cancer Res. 2009;15:2559–66. Fradet V, Cheng I, Casey G, Witte JS.

**28) Blood level omega-3 fatty acids as risk determinant molecular biomarker for prostate cancer.**

Prostate Cancer. 2013;2013:1–15. Sorongon-Legaspi MK, Chua M, Sio MC, Morales Jr M.

**29) Effects of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Prostate Cancer Cell Migration and Invasion Induced by Tumor-Associated Macrophages**

June 12, 2014 journal.pone.0099630 Cheng-Chung Li, Yu-Chen Hou, Chiu-Li Yeh, Sung-Ling Yeh

**30) Omega-3 Fatty Acids Survey in Men under Active Surveillance for Prostate Cancer: from Intake to Prostate Tissue Level**

[Nutrienti](#) 2019 Jul; 11 (7): 1616.[Hanane Moussa](#), [Molière Nguile-Makao](#), [Karine Robitaille](#),[Marie-Hélène Guertin](#), [Janie Allaire](#),[Jean-François Pelletier](#), [Xavier Moreel](#), [Nikunj Gevariya](#), [Caroline Diorio](#), [Patrice Desmeules](#), [Bernard Têtu](#), [Benoît Lamarche](#), [Pierre Julien](#), and [Vincent Fradet](#)

31) **Melatonin pharmacotherapy for nicturia in men with benign prostatic enlargement**  
J Urol. 2004 Mar;171(3):1199-202. **M J Drake 1, I W Mills, J G Noble**

32) **Urinary melatonin-sulfate/cortisol ratio and the presence of prostate cancer: A case-control study.**

Sci. Rep. 2016;6:29606. Tai S.Y., Huang S.P., Bao B.Y., Wu M.T.

33) **Melatonin slowed the early biochemical progression of hormone-refractory prostate cancer in a patient whose prostate tumor tissue expressed MT1 receptor subtype.**

J. Pineal Res. 2003;35:177–182. Shiu S.Y., Law I.C., Lau K.W., Tam P.C., Yip A.W., Ng W.T.

34) **Towards rational and evidence-based use of melatonin in prostate cancer prevention and treatment.**

J. Pineal Res. 2007;43:1–9. Shiu S.Y.

35) **Potential involvement of mt1 receptor and attenuated sex steroid-induced calcium influx in the direct anti-proliferative action of melatonin on androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cells.**

J. Pineal Res. 2000;29:172–183. Xi S.C., Tam P.C., Brown G.M., Pang S.F., Shiu S.Y.

36) **Melatonin induces apoptotic cell death via p53 in LNCaP cells.**

Korean J. Physiol. Pharmacol. 2010;14:365–369 Kim C.H., Yoo Y.M.

37) **Antiproliferative action of melatonin on human prostate cancer LNCaP cells.**

Oncol. Rep. 2000;7:347–351. Moretti R.M., Marelli M.M., Maggi R., Dondi D., Motta M., Limonta

38) **Prostate cancer and novel ways to deliver melatonin. Ital.**

J. Anat. Embryol. 2013;118:3. Bonomini F.R.P., Borsani E., Castrezzati S., Fraschini F., Lonati C., Finati E., Samaja M.

39) **Antitumour activity of melatonin in a mouse model of human prostate cancer: Relationship with hypoxia signalling.**

J. Pineal Res. 2014;57:43–52. Paroni R., Terraneo L., Bonomini F., Finati E., Virgili E., Bianciardi P., Favero G., Fraschini F., Reiter R.J., Rezzani R., et al.

40) **Upregulation of miRNA3195 and miRNA374b mediates the anti-angiogenic properties of melatonin in hypoxic PC-3 prostate cancer cells.**

J. Cancer. 2015;6:19–28. Sohn E.J., Won G., Lee J., Lee S., Kim S.H.

41) **Phenotypic changes caused by melatonin increased sensitivity of prostate cancer cells to cytokine-induced apoptosis.**

J. Pineal Res. 2013;54:33–45. Rodriguez-Garcia A., Mayo J.C., Hevia D., Quiros-Gonzalez I., Navarro M., Sainz R.M.

42) **Critical role of glutathione in melatonin enhancement of tumor necrosis factor and ionizing radiation-induced apoptosis in prostate cancer cells in vitro.**

J. Pineal Res. 2008;45:258–370. Sainz R.M., Reiter R.J., Tan D.X., Roldan F., Natarajan M., Quiros I., Hevia D., Rodriguez C., Mayo J.C.

43) **Signaling mechanisms of melatonin in antiproliferation of hormone-refractory 22Rv1 human prostate cancer cells: Implications for prostate cancer chemoprevention.**

J. Pineal Res. 2007;42:191–202. Tam C.W., Mo C.W., Yao K.M., Shiu S.Y.

44) **Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression.**

J. Carcinog. 2011;10:20. Lonergan P.E., Tindall D.J.

45) **Lupowitz Z., Rimler A., Zisapel N.**

**Evaluation of signal transduction pathways mediating the nuclear exclusion of the androgen receptor by melatonin.**

Cell. Mol. Life Sci. 2001;58:2129–2135.

**46) Melatonin uses in oncology: Breast cancer prevention and reduction of the side effects of chemotherapy and radiation.**

Expert Opin Inv Drug. 2012;21:819–831 Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Alonso-Gonzalez C, Reiter RJ.