LYL
Love Your Life - Guide

SULFORAFANO

Dalle crucifere alla regolazione cellulare

NRF2, detossificazione, epigenetica e nuove prospettive in oncologia



Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life

SULFORAFANO

Dalle crucifere alla regolazione cellulare

NRF2, detossificazione, epigenetica e nuove prospettive in oncologia

Giovanni Chetta

Versione 1.0 – 2026

Nota editoriale

Questa guida ha finalità divulgative ed educative. La sezione oncologica distingue in modo esplicito i dati preclinici, i biomarcatori nell'uomo e gli endpoint clinici. Il sulforafano non viene presentato come terapia antitumorale autonoma e l'eventuale impiego di preparazioni concentrate durante una terapia oncologica richiede una valutazione clinica individuale.

Sommario

Guida alla lettura 4
PARTE I – Dalle crucifere alla molecola attiva 5
Capitolo 1 – Identità chimica e significato biologico 5
Capitolo 2 – Glucorafanina, mirosinasi e formazione del sulforafano 6
Capitolo 3 – Assorbimento, farmacocinetica e via dell'acido mercapturico 7
PARTE II – Regolazione cellulare: redox, infiammazione ed epigenetica 9
Capitolo 4 – Asse KEAP1–NRF2–ARE: il nucleo della risposta adattativa 9
Capitolo 5 – Glutatione, mitocondri e infiammazione 10
Capitolo 6 – Epigenetica: HDAC, cromatina e regolazione genica 11
Capitolo 7 – Ciclo cellulare, apoptosi, autofagia e ferroptosi 11
PARTE III – Sulforafano e oncologia: tra prevenzione e terapia 14
Capitolo 8 – Prevenire non significa curare: il paradosso NRF2 14
Capitolo 9 – Che cosa mostrano gli studi nell'uomo 16
Capitolo 10 – Associazione con chemio, radioterapia e terapie mirate 17
PARTE IV – Alimentazione e supplementazione 19
Capitolo 11 – Broccoli, germogli e cottura: come preservare la formazione 19
Capitolo 12 – Integratori: quando l'etichetta non basta 20
Capitolo 13 – Dosi studiate, tollerabilità e precauzioni 21
PARTE V – Variabilità individuale, microbiota e medicina del terreno 23
Capitolo 14 – Microbiota, GST e precision nutrition 23
Capitolo 15 – Sulforafano nella medicina del terreno e nella medicina integrata 23
Capitolo 16 – Dalla teoria alla pratica: una gerarchia decisionale 24
PARTE VI – Oltre l'oncologia: altre aree cliniche in studio 26
Capitolo 17 – Metabolismo, sistema nervoso, esposizioni ambientali e apparato gastrointestinale 26
Glossario 28
Bibliografia 30
L'Autore 32

Guida alla lettura

Il sulforafano è una molecola vegetale di piccole dimensioni e possiede una biologia complessa. Deriva dalla glucorafanina, un glucosinolato particolarmente abbondante nei germogli di broccoli, e si forma quando il precursore entra in contatto con l'enzima mirosinasi. Questo passaggio condiziona in modo sostanziale la biodisponibilità: due prodotti con la stessa quantità dichiarata di estratto di broccoli possono determinare esposizioni biologiche molto diverse.

Il percorso della guida parte dall'alimento, segue la formazione e il destino della molecola e arriva alla clinica. La prima parte descrive chimica, formazione, assorbimento e metabolismo. La seconda approfondisce la regolazione redox, l'asse KEAP1–NRF2–ARE, l'infiammazione, la bioenergetica e l'epigenetica. La terza affronta l'oncologia, dove occorre distinguere con precisione la chemio-prevenzione dalla terapia di una neoplasia già stabilita. La quarta traduce la biochimica in criteri pratici per alimenti e supplementi. La quinta colloca il sulforafano nella medicina del terreno e nella medicina integrata. La sesta riassume le principali aree cliniche studiate al di fuori dell'oncologia, distinguendo segnali preliminari, biomarcatori ed efficacia clinica dimostrata.

Le sigle e gli acronimi vengono esplicitati alla prima occorrenza in ciascun capitolo. Il Glossario, collocato prima della Bibliografia, raccoglie i termini ricorrenti e ne facilita la consultazione. Le tabelle distinguono, quando serve, evidenza meccanicistica, dati animali, farmacocinetica nell'uomo, biomarcatori ed endpoint clinici.

Nel volume il termine «detossificazione» mantiene il significato biochimico di biotrasformazione ed eliminazione di molecole endogene o xenobiotiche attraverso sistemi enzimatici e trasportatori. Il termine non indica una generica «pulizia» dell'organismo e non giustifica protocolli depurativi privi di un razionale fisiologico.

La parte oncologica richiede un criterio di lettura ancora più rigoroso. Un meccanismo osservato in colture cellulari non equivale a un beneficio clinico; allo stesso modo, un biomarcatore favorevole non dimostra da solo una riduzione delle recidive o della mortalità. I capitoli dedicati al cancro mantengono questa distinzione come riferimento costante.

Chiave interpretativa
Nel sulforafano la plausibilità biologica è ampia; la traduzione clinica è invece disomogenea. Il valore della molecola emerge soprattutto quando forma, dose, biodisponibilità, contesto biologico e livello di evidenza vengono considerati insieme.

PARTE I – Dalle crucifere alla molecola attiva

Per capire il sulforafano bisogna partire dalla pianta. Nel broccolo la molecola non è semplicemente presente in forma pronta all'uso: si genera attraverso una reazione enzimatica che inizia quando il tessuto vegetale viene tagliato, schiacciato o masticato. Preparazione dell'alimento, cottura, microbiota e formulazione dell'integratore possono quindi modificare in modo rilevante l'esposizione effettiva.

Capitolo 1 – Identità chimica e significato biologico

Il sulforafano, abbreviato come SFN (sulforaphane), è un isotiocianato alifatico contenente zolfo. La denominazione chimica è 1-isotiocianato-4-(metilsulfinil)butano. La forma naturale deriva dalla glucorafanina e presenta una configurazione stereochimica definita. Il gruppo isotiocianato è fortemente elettrofilo e permette alla molecola di reagire con gruppi tiolici presenti sia in proteine sensore sia nel glutatione, avviando una risposta cellulare adattativa.

Definire il sulforafano un semplice «antiossidante» è riduttivo. La molecola non agisce soprattutto come scavenger diretto dei radicali liberi; modula invece proteine sensore e programmi trascrizionali, tra i quali NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), fattore di trascrizione che coordina numerosi geni citoprotettivi. La cellula aumenta così la capacità endogena di gestire elettrofili, specie reattive dell'ossigeno e xenobiotici. Dal punto di vista fisiologico il sulforafano è descritto meglio come modulatore della risposta allo stress cellulare.

La reattività che rende il sulforafano biologicamente interessante richiede anche prudenza nell'interpretazione. Una risposta adattativa può proteggere una cellula sana esposta a stress ambientale; lo stesso programma può assumere un significato diverso in una cellula tumorale già selezionata per sopravvivere in condizioni ostili. La sezione oncologica riprenderà questa distinzione in modo specifico.

Concetto	Significato pratico
Isotiocianato	Famiglia chimica caratterizzata dal gruppo –N=C=S; la reattività elettrofila è parte del meccanismo biologico.
Glucorafanina	Precursore glucosinolato del sulforafano; non è equivalente al sulforafano già formato.
Mirosinasi	Enzima che idrolizza la glucorafanina e consente la formazione del sulforafano.
Risposta adattativa	Aumento coordinato di enzimi e trasportatori citoprotettivi, soprattutto attraverso NRF2.
Ormesi	Risposta biologica nella quale uno stimolo lieve attiva sistemi di difesa; non significa che "più dose è sempre meglio".

In sintesi

Il sulforafano non è soltanto un antiossidante alimentare. È un elettrofilo biologico capace di attivare circuiti adattativi. Questa caratteristica spiega sia il suo interesse preventivo sia la necessità di evitare semplificazioni quando si parla di oncologia.

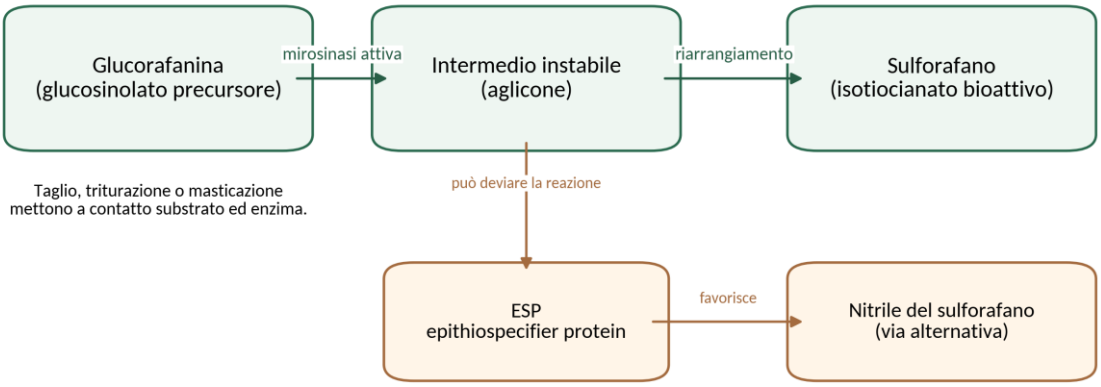
Capitolo 2 – Glucorafanina, mirosinasi e formazione del sulforafano

Nelle Brassicaceae il sulforafano deriva da un sistema di difesa della pianta. La glucorafanina e la mirosinasi, una tioglucosidasi, sono conservate in compartimenti cellulari distinti. La masticazione, il taglio o la triturazione rompono questa separazione e mettono in contatto enzima e substrato. L'idrolisi produce un intermedio instabile che può riarrangiarsi a sulforafano oppure dare origine a prodotti alternativi.

L'epithiospecifier protein o ESP è una proteina accessoria che può deviare parte della reazione verso il nitrile del sulforafano. L'ESP è più termolabile della mirosinasi; un trattamento termico breve può quindi ridurre l'attività dell'ESP conservando una quota dell'attività della mirosinasi e favorendo la formazione dell'isotiocianato. Una cottura più intensa inattiva anche la mirosinasi e riduce nettamente la conversione immediata.

Se la mirosinasi vegetale viene inattivata, il microbiota intestinale può convertire una parte della glucorafanina. La conversione microbica è più lenta e varia molto tra individui. La quantità di glucorafanina dichiarata in etichetta non consente quindi, da sola, di prevedere l'esposizione effettiva al sulforafano.

Dalla glucorafanina al sulforafano



La resa dipende da temperatura, matrice alimentare, attività della mirosinasi, ESP e microbiota.

La mirosinasi idrolizza la glucorafanina; l'intermedio instabile può quindi riarrangiarsi a sulforafano oppure, in presenza di ESP, essere deviato verso il nitrile del sulforafano.

Condizione	Mirosinasi	Conseguenza prevalente
Broccolo o germoglio crudo ben masticato	Attiva	Conversione rapida della glucorafanina; resa influenzata anche dall'ESP.
Cottura breve e controllata	Parzialmente conservata	Può mantenere una buona formazione di sulforafano.
Cottura prolungata / bollitura intensa	In gran parte inattivata	La conversione dipende maggiormente dal microbiota; esposizione meno prevedibile.
Cibo cotto + fonte attiva di mirosinasi	Reintrodotta	La conversione può aumentare in modo rilevante.

Condizione	Mirosinasi	Conseguenza prevalente
Supplemento di sola glucorafanina	Assente salvo aggiunta dichiarata	Biodisponibilità molto dipendente dalla conversione intestinale.

In sintesi
La parola “broccoli” in etichetta non identifica la quantità di sulforafano disponibile. La variabile decisiva è la conversione: glucorafanina, mirosinasi, processamento e microbiota determinano insieme l’esposizione reale.

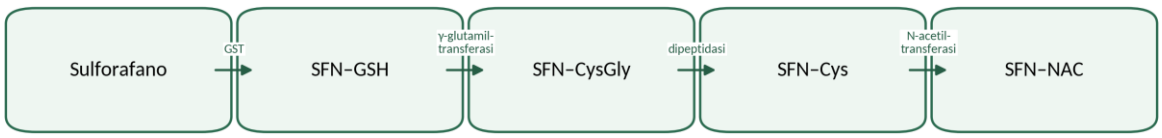
Capitolo 3 – Assorbimento, farmacocinetica e via dell’acido mercapturico

Il sulforafano già formato viene assorbito rapidamente. Dopo l’ingresso nelle cellule reagisce in modo reversibile con il glutatione. La GST (glutatione S-transferasi), famiglia di enzimi di coniugazione, può accelerare la formazione del coniugato sulforafano–glutatione. La via dell’acido mercapturico trasforma poi questo coniugato in derivati successivi con cisteinilglicina, cisteina e N-acetilcisteina. Gli studi clinici misurano spesso questi metaboliti nel plasma o nelle urine.

La farmacocinetica mostra perché dose ingerita e dose biologicamente disponibile non siano sinonimi. Il sulforafano preformato e le combinazioni efficienti di glucorafanina e mirosinasi tendono a generare un’esposizione più rapida e più prevedibile rispetto alla sola glucorafanina. Anche la suddivisione della dose può modificare l’andamento temporale dei metaboliti.

L’esposizione varia in misura rilevante tra individui. Vi contribuiscono l’attività del microbiota, i polimorfismi degli enzimi GST, la matrice alimentare e altri fattori ancora poco caratterizzati. Per questo molti studi misurano direttamente i metaboliti urinari o plasmatici anziché presumere che tutti i partecipanti ricevano la stessa dose biologicamente attiva.

Metabolismo del sulforafano: via dell’acido mercapturico



Legenda

SFN = sulforafano | GSH = glutatione | CysGly = cisteinilglicina | Cys = cisteina | NAC = N-acetilcisteina

I coniugati della via mercapturica sono fra i principali metaboliti misurati in plasma e urine negli studi di esposizione.

Principali passaggi della via dell’acido mercapturico; la legenda definisce i coniugati abbreviati riportati nello schema.

Dose di sulforafano	Equivalente approssimativo in massa
50 µmol	8,9 mg
100 µmol	17,7 mg
200 µmol	35,5 mg
500 µmol	88,6 mg

La conversione in massa utilizza il peso molecolare del sulforafano, pari a circa 177,3 g/mol. Il confronto è valido quando la dose indica sulforafano effettivamente disponibile. Gli «equivalenti potenziali» ricavati dalla glucorafanina presuppongono invece una conversione che può essere incompleta.

In sintesi
La farmacocinetica del sulforafano dipende dalla forma chimica e dalla capacità di conversione. Nei supplementi, la biodisponibilità è una proprietà del prodotto finito, non del solo ingrediente dichiarato.

PARTE II – Regolazione cellulare: redox, infiammazione ed epigenetica

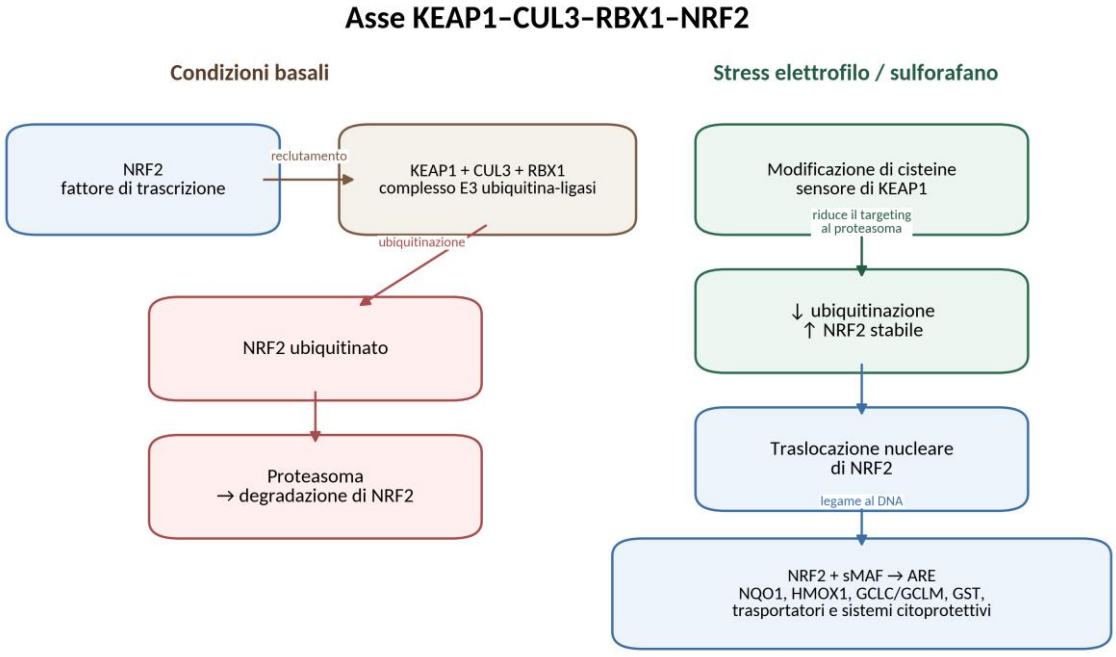
Il sulforafano interessa sistemi cellulari che attraversano organi e tessuti diversi. NRF2 è il bersaglio più noto; la risposta coinvolge anche metabolismo del glutatione, mitocondri, infiammazione, regolazione epigenetica e controllo del destino cellulare.

Capitolo 4 – Asse KEAP1–NRF2–ARE: il nucleo della risposta adattativa

KEAP1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) è una proteina citosolica ricca di cisteine e funziona come sensore dello stato elettrofilo e redox. In condizioni basali KEAP1 agisce come adattatore di substrato per un complesso E3 ubiquitina-ligasi che comprende CUL3 (Cullin 3, proteina scaffold del complesso) e RBX1 (RING-box protein 1, componente catalitica della ligasi). Il complesso KEAP1–CUL3–RBX1 promuove la poliubiquitinazione di NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), fattore di trascrizione, e ne favorisce la degradazione proteasomiale. Il sulforafano reagisce con specifiche cisteine sensore di KEAP1 e rende meno efficiente l'indirizzamento di NRF2 verso la degradazione.

NRF2 stabilizzato si accumula e trasloca nel nucleo, dove forma eterodimeri con le sMAF (small musculoaponeurotic fibrosarcoma proteins), piccole proteine partner di dimerizzazione. Il complesso riconosce gli ARE (antioxidant response elements), sequenze regolatorie del DNA (acido deossiribonucleico). Tra i geni indotti rientrano NQO1 (NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1), HMOX1 (heme oxygenase 1), GCLC e GCLM, rispettivamente subunità catalitica e modificatrice della glutammato-cisteina ligasi, oltre a glutatione S-transferasi, UDP-glucuronosiltransferasi e diversi trasportatori.

La risposta non si limita alla neutralizzazione dei radicali. La cellula modifica il proprio assetto metabolico, aumenta la sintesi di glutatione, rigenera equivalenti riducenti, coniuga elettrofili e favorisce l'esportazione di metaboliti. In condizioni basali il sistema KEAP1–CUL3–RBX1 mantiene bassa la disponibilità di NRF2; quando lo stress elettrofilo modifica KEAP1, NRF2 può accumularsi rapidamente. Questa risposta coordinata richiede energia e cambia significato in base al contesto cellulare.



In condizioni basali il complesso KEAP1–CUL3–RBX1 favorisce l'ubiquitinazione e la degradazione proteasomiale di NRF2. Il sulforafano modifica cisteine sensore di KEAP1, riduce l'indirizzamento di NRF2 al proteasoma e permette al fattore di trascrizione di traslocare nel nucleo.

In sintesi
NRF2 è un regolatore della risposta adattativa, non un interruttore universalmente "buono". La sua attivazione transitoria in una cellula sana e la sua attivazione cronica in alcune cellule tumorali non hanno lo stesso significato biologico.

Capitolo 5 – Glutatione, mitocondri e infiammazione

L'attivazione di NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), fattore di trascrizione della risposta adattativa, aumenta la sintesi di glutatione; nello stesso tempo, il sulforafano utilizza il glutatione per la propria coniugazione. Nelle prime fasi dell'esposizione può verificarsi una ridistribuzione transitoria dei tioli, seguita da un aumento della capacità sintetica. La sequenza è coerente con un meccanismo ormetico nel quale uno stimolo elettrofilo induce una risposta difensiva endogena più ampia.

I mitocondri risentono indirettamente di questo programma. Un migliore controllo del rapporto NADPH/NADP+, cioè tra nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ridotto e forma ossidata, del glutatione e dei sistemi tioredossinici può limitare la propagazione del danno ossidativo. Nei modelli preclinici il sulforafano influenza anche biogenesi mitocondriale, fusione e fissione, mitofagia e metabolismo energetico. Questi risultati descrivono meccanismi biologici e non dimostrano, da soli, un beneficio clinico in una specifica patologia.

Anche l'infiammazione rientra nelle reti modulate dal sulforafano. NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) è una famiglia di fattori di trascrizione centrale nella risposta pro-infiammatoria. Negli studi cellulari il sulforafano può ridurre l'attivazione di NF-κB e la produzione di mediatori come interleuchina 6 e fattore di necrosi tumorale alfa. NRF2 e NF-κB comunicano in entrambe le direzioni, perché la cellula integra segnali redox, immunitari e metabolici in un'unica rete regolatoria.

Queste interazioni hanno portato a studiare il sulforafano in ambiti diversi, dalle patologie metaboliche a quelle neurodegenerative. Tra i bersagli di NRF2 rientrano NQO1 (NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1) e HMOX1 (heme oxygenase 1), enzimi citoprotettivi spesso utilizzati come biomarcatori farmacodinamici. La qualità delle evidenze varia però da un ambito all'altro; qui i meccanismi vengono discussi soprattutto per interpretare alimentazione, supplementazione e oncologia.

Asse	**Effetto biologico plausibile**	**Livello di evidenza prevalente**
Glutatione / NADPH	Aumento della capacità riducente e della coniugazione di elettrofili	Meccanicistico + biomarcatori umani
Mitocondri	Modulazione di stress ossidativo, mitofagia e bioenergetica	Prevalentemente preclinico
NF-κB	Riduzione di segnali pro-infiammatori in diversi modelli	Preclinico; alcuni biomarcatori clinici
NQO1 / HMOX1	Induzione di enzimi citoprotettivi	Solida evidenza meccanicistica e dimostrazioni nell'uomo

In sintesi
Il sulforafano agisce sulla capacità di risposta della cellula. Glutatione, mitocondri e infiammazione sono nodi interconnessi; il beneficio non può essere dedotto da un singolo biomarcatore isolato.

Capitolo 6 – Epigenetica: HDAC, cromatina e regolazione genica

L'epigenetica comprende modificazioni regolatorie capaci di cambiare l'espressione dei geni senza alterare la sequenza del DNA (acido deossiribonucleico). Il sulforafano e alcuni suoi metaboliti sono stati studiati come modulatori delle HDAC (histone deacetylases, istone deacetilasi), enzimi che rimuovono gruppi acetile dagli istoni e contribuiscono alla compattazione della cromatina. L'inibizione di alcune HDAC può rendere la cromatina più accessibile e favorire la riattivazione di geni coinvolti nel controllo del ciclo cellulare.

Studi cellulari, modelli animali e alcuni piccoli trial nell'uomo hanno rilevato una riduzione dell'attività HDAC dopo l'esposizione a broccoli o preparati ricchi di sulforafano. Il dato collega un composto alimentare alla regolazione della cromatina; non equivale però all'effetto farmacologico degli inibitori HDAC impiegati in oncologia, perché concentrazioni, selettività ed esposizione tissutale sono profondamente diverse.

La ricerca riguarda anche metilazione del DNA, microRNA e modificazioni di proteine non istoniche. I risultati ampliano il quadro e restano eterogenei. Dire che «il sulforafano riprogramma l'epigenoma» sarebbe quindi eccessivo: le evidenze sostengono piuttosto la modulazione di specifici sistemi epigenetici, con effetti che dipendono dalla cellula e dalla dose.

In sintesi
L'inibizione delle HDAC è uno dei meccanismi più interessanti del sulforafano; l'equivalenza con un farmaco epigenetico sarebbe però scorretta. Il dato descrive una modulazione biologica e non una sostituzione farmacologica.

Capitolo 7 – Ciclo cellulare, apoptosi, autofagia e ferroptosi

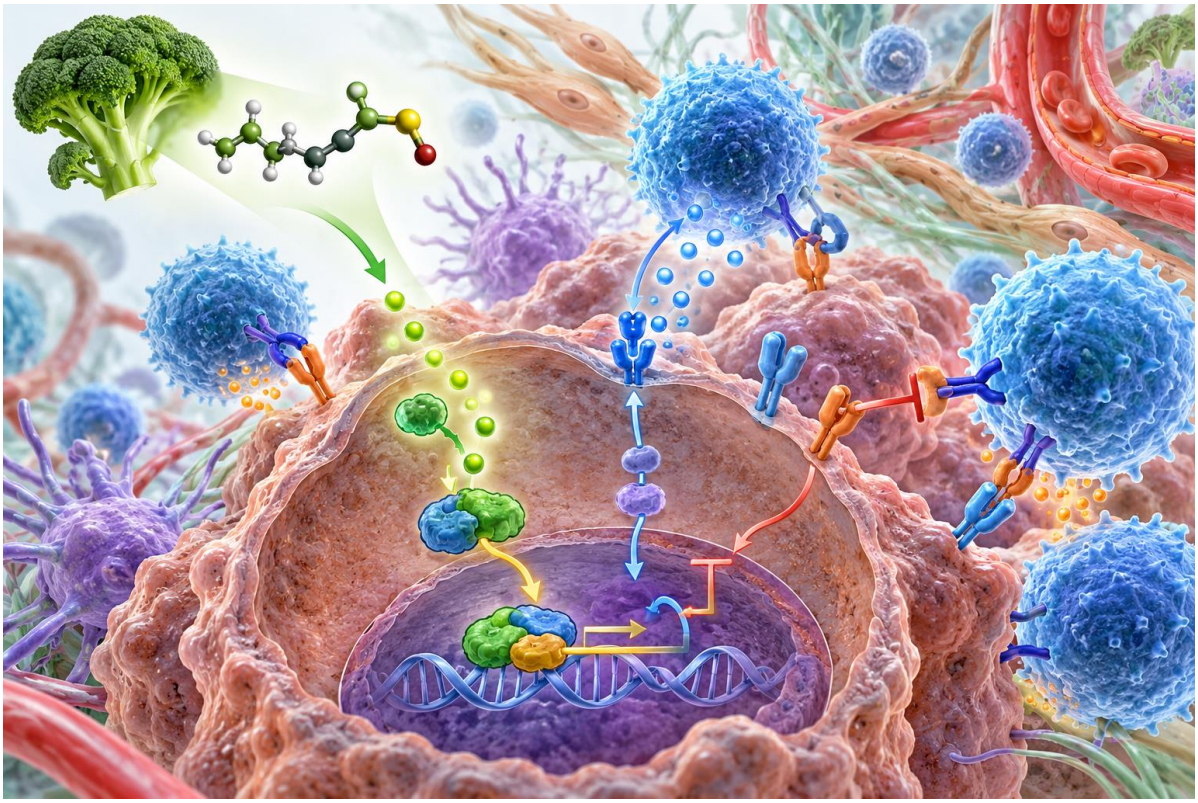
In numerosi modelli tumorali il sulforafano riduce la proliferazione attraverso l'arresto del ciclo cellulare, la modulazione di cicline e chinasi ciclina-dipendenti e l'aumento di proteine regolatorie come p21, inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti. La molecola può inoltre favorire l'apoptosi, cioè la morte cellulare programmata, attraverso vie mitocondriali e segnali che coinvolgono caspasi e rapporto tra proteine pro- e anti-apoptotiche.

L'autofagia consente alla cellula di degradare e riciclare componenti intracellulari. Durante lo stress può sostenere la sopravvivenza oppure, in condizioni particolari, contribuire alla morte cellulare. Il sulforafano modula questo processo in diversi modelli sperimentali; l'aumento dell'autofagia non può quindi essere interpretato come favorevole o sfavorevole in modo assoluto.

La ferroptosi è una forma di morte cellulare dipendente dal ferro e dalla perossidazione dei lipidi di membrana, oggi molto studiata in oncologia. NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), fattore di trascrizione della risposta adattativa, tende in molti contesti a proteggere dalla ferroptosi attraverso sistemi antiossidanti e di gestione del ferro. Altri effetti del sulforafano possono invece aumentare lo stress letale in specifiche cellule tumorali. Le osservazioni apparentemente divergenti dipendono da dose, tipo cellulare e stato molecolare del tumore.

Le cellule staminali tumorali costituiscono un altro bersaglio studiato soprattutto in fase preclinica. In modelli di carcinoma mammario, pancreatico e di altri tumori il sulforafano ha ridotto popolazioni con caratteristiche staminali e interferito con circuiti legati ad autorinnovamento e resistenza terapeutica. Sono stati descritti anche effetti sulla EMT (epithelial–mesenchymal transition, transizione epitelio-mesenchimale), processo associato a invasività e disseminazione, e su segnali pro-angiogenici. La plausibilità biologica è rilevante; questi dati non dimostrano una riduzione delle metastasi nell'uomo.

Il microambiente tumorale comprende cellule neoplastiche, linfociti, macrofagi, fibroblasti, matrice extracellulare, vasi e citochine che si influenzano reciprocamente. Studi preclinici indicano che il sulforafano può modificare anche segnali immunitari. Un lavoro del 2025 ha descritto, in modelli sperimentali, una modifica covalente di STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1), fattore di trascrizione, associata a una riduzione dell'induzione di PD-L1 (programmed death-ligand 1), proteina di checkpoint immunitario, mediata da IFN-γ (interferone gamma). Il dato merita interesse scientifico; non costituisce una prova clinica di efficacia e non rappresenta un'alternativa agli inibitori dei checkpoint immunitari.



Rappresentazione del microambiente tumorale: cellule neoplastiche, matrice, vasi e cellule immunitarie formano una rete nella quale interagiscono segnali redox e immunitari. Lo schema ha funzione illustrativa e non descrive una singola via terapeutica.

Meccanismo / area	Evidenza prevalente	Significato clinico corretto
KEAP1–NRF2 e geni citoprotettivi	Meccanistica solida; biomarcatori nell'uomo	Dimostra attività biologica; non prova efficacia antitumorale
HDAC ed epigenetica	Cellule, animali e piccoli studi su biomarcatori umani	Interessante modulazione epigenetica; non equivalente a un farmaco epigenetico
Ciclo cellulare e apoptosi	Prevalentemente preclinica	Effetti dipendenti da dose, concentrazione e tipo cellulare
Cellule staminali tumorali, EMT e angiogenesi	Prevalentemente preclinica	Plausibilità per invasività e resistenza; nessuna prova generale di riduzione delle metastasi

Meccanismo / area	Evidenza prevalente	Significato clinico corretto
Microambiente tumorale e checkpoint immunitari	Preclinica emergente	Ipotesi immunomodulatoria da verificare in trial clinici
Farmacocinetica e distribuzione tissutale	Studi nell'uomo	Dimostra esposizione del tessuto; non dimostra beneficio clinico

In sintesi

La pluralità dei bersagli spiega l'interesse oncologico e aumenta nello stesso tempo il rischio di sovrainterpretazione. Molti effetti antitumorali del sulforafano sono ben documentati come fenomeni sperimentali e restano incerti come beneficio terapeutico nell'uomo.

PARTE III – Sulforafano e oncologia: tra prevenzione e terapia

La sezione oncologica richiede la maggiore cautela interpretativa. La letteratura sul sulforafano è ampia; una parte consistente riguarda meccanismi, modelli animali o biomarcatori. La domanda clinica decisiva non è soltanto se la molecola agisca sulle cellule tumorali: occorre stabilire se migliori un esito rilevante per il paziente e in quali condizioni di forma, dose, stadio di malattia e terapia concomitante.

Capitolo 8 – Prevenire non significa curare: il paradosso NRF2

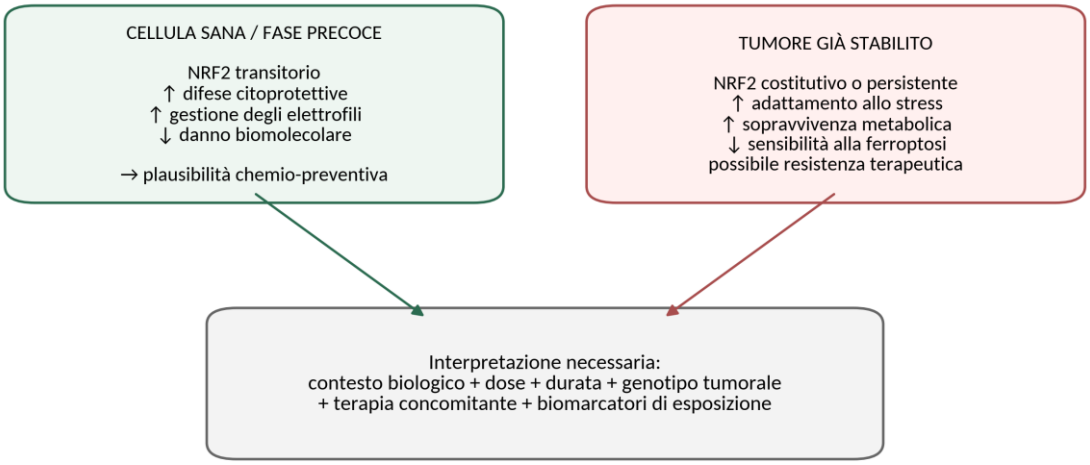
La chemio-prevenzione mira a ridurre la probabilità che una cellula normale accumuli danni e acquisisca caratteristiche neoplastiche. In questo contesto l'attivazione transitoria di NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), fattore di trascrizione, può aumentare la capacità di inattivare elettrofili, eliminare metaboliti reattivi e limitare il danno ossidativo al DNA (acido deossiribonucleico). Questo razionale contribuisce a spiegare l'interesse per le crucifere nella prevenzione alimentare e per il sulforafano come possibile agente chemio-preventivo.

Una neoplasia già stabilita vive in condizioni differenti. Le cellule tumorali devono tollerare ipossia, stress ossidativo, carenza di nutrienti e pressione farmacologica. Mutazioni di KEAP1 (Kelch-like ECH-associated protein 1), proteina sensore e regolatrice di NRF2, di NFE2L2 (nuclear factor erythroid 2-like 2), gene che codifica NRF2, o di altri nodi regolatori possono mantenere NRF2 cronicamente attivo. In questo contesto il programma citoprotettivo può sostenere il metabolismo tumorale, favorire la neutralizzazione di farmaci elettrofili e aumentare la resistenza alla ferroptosi.

Questo doppio ruolo costituisce il paradosso NRF2. Il sistema che protegge il tessuto sano può offrire un vantaggio selettivo ad alcune cellule tumorali. Ciò non rende il sulforafano «pro-tumorale» in generale, perché numerosi modelli mostrano anche effetti antiproliferativi e pro-apoptotici. L'interpretazione deve però considerare genotipo del tumore, momento della somministrazione, dose e trattamento concomitante.

La supplementazione concentrata in prevenzione non equivale quindi alla supplementazione durante una terapia oncologica. Nel secondo caso la valutazione deve coinvolgere oncologo e farmacologo clinico, soprattutto quando il trattamento dipende da stress ossidativo, trasportatori di farmaci o vie metaboliche controllate da NRF2.

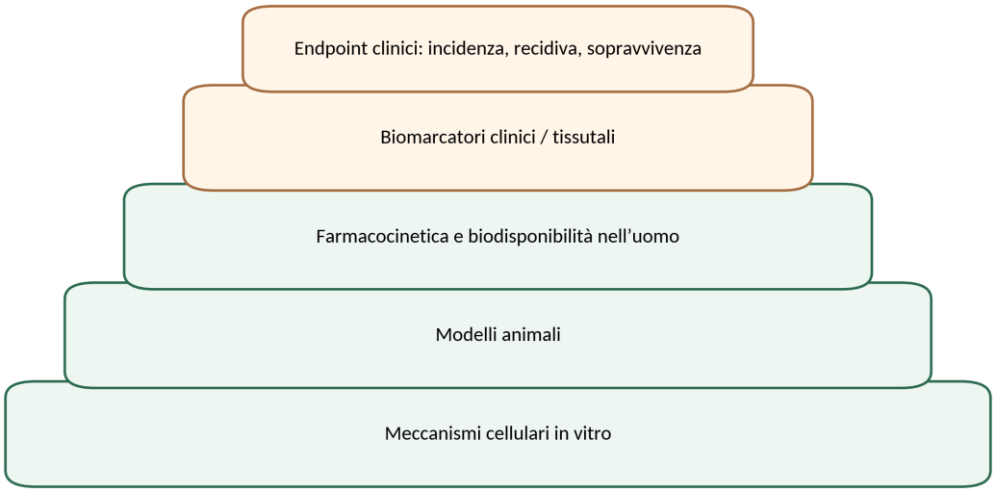
Il “paradosso NRF2”: il contesto cambia il significato biologico



Il significato di NRF2 dipende dal contesto biologico: un’attivazione transitoria può sostenere la citoprotezione, mentre un’attivazione costitutiva in alcuni tumori può favorire adattamento allo stress e resistenza terapeutica.

Come leggere l’evidenza in oncologia

Salendo aumenta la vicinanza alla dimostrazione di efficacia clinica; non necessariamente la qualità metodologica del singolo studio.



Nel sulforafano l’evidenza meccanicistica è ampia; gli endpoint clinici oncologici restano molto più limitati.

La valutazione oncologica del sulforafano deve mantenere distinti i livelli di evidenza: dai meccanismi si passa ai biomarcatori e soltanto dopo agli endpoint clinici rilevanti per il paziente.

In sintesi
La frase «attiva NRF2, quindi fa bene» è biologicamente incompleta. In oncologia il significato della via dipende prima di tutto dal contesto molecolare.

Capitolo 9 – Che cosa mostrano gli studi nell'uomo

Gli studi clinici sul sulforafano sono aumentati negli ultimi anni. Una revisione del 2025 ha identificato 84 trial registrati che utilizzavano sulforafano o preparati derivati dai broccoli e solo una parte risultava pubblicata. Una revisione sistematica dedicata all'oncologia ha individuato otto studi randomizzati in carcinoma prostatico, mammario, pancreatico e melanoma. Nel complesso, i dati sostengono fattibilità, farmacocinetica e modificazioni di alcuni biomarcatori; non dimostrano ancora un'efficacia terapeutica antitumorale generale.

Nel carcinoma prostatico recidivante, uno studio di fase II con 200 µmol al giorno per un massimo di venti settimane non ha raggiunto l'endpoint primario di una riduzione di almeno il 50% del PSA (prostate-specific antigen, antigene prostatico specifico), biomarcatore utilizzato nel monitoraggio del carcinoma prostatico, nella maggioranza dei partecipanti. Lo studio ha rilevato un allungamento del PSADT (PSA doubling time, tempo di raddoppio del PSA), risultato interessante e ancora esplorativo. In uomini sottoposti a biopsia prostatica, un trial randomizzato con la stessa dose ha mostrato modificazioni dell'espressione genica nel tessuto, comprese variazioni di geni implicati nella biologia del carcinoma prostatico.

Nel carcinoma mammario, studi prechirurgici hanno mostrato che i metaboliti del sulforafano raggiungono il tessuto e possono modificare biomarcatori epigenetici o proliferativi. Nel melanoma, dosi orali da 50 a 200 µmol al giorno per ventotto giorni hanno prodotto livelli misurabili nel plasma e nei nevi senza tossicità dose-limitante. Nel carcinoma pancreatico avanzato, un protocollo con un elevato numero di capsule ha determinato problemi rilevanti di tollerabilità gastrointestinale e di aderenza senza fornire un risultato statisticamente conclusivo sulla sopravvivenza.

Un trial di fase II pubblicato nel 2025 ha studiato per dodici mesi ex fumatori ad alto rischio di carcinoma polmonare con una dose potenziale di circa 95 µmol al giorno. L'intervento non ha modificato in modo significativo l'istopatologia bronchiale; ha però ridotto, rispetto al placebo, l'indice Ki-67, proteina utilizzata come biomarcatore di proliferazione cellulare. Il risultato riguarda un biomarcatore e non dimostra una riduzione dell'incidenza o della mortalità.

Contesto clinico	n	Schema studiato	Endpoint / risultato	Lettura prudente
Prostata recidivante	20	200 µmol/die, fino a 20 settimane	Endpoint PSA ≥50% non raggiunto; PSADT aumentato	Segnale biologico, non prova di efficacia terapeutica
Prostata, biopsia	98	200 µmol/die, trial randomizzato	Modificazioni di espressione genica e biomarcatori tissutali	Dimostrazione di attività biologica nel tessuto
Mammella, finestra prechirurgica	30	200 µmol/die di isotiocianati, 2 settimane	Tendenze su Ki-67, caspasi-3 e linfociti infiltranti	Studio proof-of-principle; endpoint clinici non dimostrati
Melanoma / nevi atipici	17	50–200 µmol/die, 28 giorni	Biodistribuzione cutanea; nessuna tossicità dose-limitante	Studio di farmacocinetica e biomarcatori
Pancreas avanzato	40	15 capsule/die; elevato carico di germogli, fino a 1 anno	Aderenza difficile; nessun risultato statisticamente conclusivo sulla sopravvivenza	Fattibilità problematica; studio pilota sottodimensionato
Ex fumatori ad alto rischio polmonare	43 randomizzati; 37 completati	~95 µmol/die, 12 mesi	Istologia non significativamente modificata; Ki-67 ridotto	Biomarcatore favorevole, non prevenzione clinica dimostrata

In sintesi
Gli studi nell'uomo dimostrano che il sulforafano raggiunge i tessuti e modifica biomarcatori. Non dimostrano ancora, in modo generale, che la supplementazione migliori sopravvivenza, recidiva o risposta ai trattamenti oncologici.

Capitolo 10 – Associazione con chemio, radioterapia e terapie mirate

Negli studi preclinici il sulforafano è stato associato a numerose possibili sinergie con farmaci antitumorali. I meccanismi proposti comprendono sensibilizzazione all'apoptosi, modulazione dei trasportatori di efflusso, interferenza con cellule staminali tumorali e modificazioni di diverse vie di segnale. Questi dati possono orientare la progettazione dei trial; una sinergia osservata in vitro non costituisce però una raccomandazione clinica.

La componente redox merita una valutazione specifica. Alcuni trattamenti antitumorali generano specie reattive come parte del danno terapeutico; altri agiscono attraverso meccanismi differenti o possono trarre vantaggio da una migliore omeostasi del tessuto sano. L'affermazione secondo cui «tutti gli antiossidanti annullano la chemio» è troppo semplice; sarebbe altrettanto scorretto considerare sempre compatibile con ogni protocollo l'attivazione di NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), fattore di trascrizione della risposta adattativa.

Il sulforafano può modulare anche enzimi di biotrasformazione e trasportatori. Gran parte delle possibili interazioni è stata studiata in sistemi sperimentali e i dati clinici sulle interazioni farmacocinetiche restano incompleti. Durante una terapia attiva la valutazione deve quindi riferirsi al regime specifico e non alla reputazione generale del nutraceutico.

Un approccio integrato non contrappone farmaco e nutraceutico. La valutazione parte dall'obiettivo clinico e considera poi plausibilità del nutraceutico, dose documentata, possibili interferenze con il trattamento e possibilità di monitorare sicurezza e utilità.

Scenario	Condotta ragionevole
Prevenzione in soggetto sano	Priorità ad alimentazione ricca di crucifere e stile di vita; eventuale supplemento solo se ben caratterizzato.
Paziente oncologico fuori terapia attiva	Valutazione individuale di storia, rischio, terapie pregresse e obiettivi.
Chemioterapia / radioterapia / terapia mirata in corso	Nessuna auto-prescrizione di dosi concentrate; confronto con oncologo e farmacologo clinico.
Trial clinico	Seguire esclusivamente forma, dose e calendario del protocollo; evitare prodotti paralleli non previsti.
Effetti avversi gastrointestinali	Ridurre o sospendere secondo indicazione clinica; distinguere alimento, precursore e sulforafano preformato.

In sintesi
In oncologia l'integrazione valida è personalizzata e tracciabile. Il sulforafano può essere scientificamente interessante senza diventare, per questo, automaticamente appropriato durante ogni terapia.

PARTE IV – Alimentazione e supplementazione

L'uso pratico del sulforafano richiede di tradurre la biochimica in scelte concrete. Alimenti e supplementi non producono necessariamente la stessa esposizione: il cibo fornisce matrice, fibre e altri fitocomposti; il supplemento può offrire una dose più definita soltanto quando la formulazione garantisce una biodisponibilità adeguatamente documentata.

Capitolo 11 – Broccoli, germogli e cottura: come preservare la formazione

I germogli di broccoli contengono quantità elevate di glucorafanina e rappresentano una delle fonti alimentari più concentrate. Il contenuto dipende da cultivar, età del germoglio, condizioni di crescita e processamento. Il broccolo maturo ne apporta meno per unità di peso e può comunque contribuire con regolarità all'esposizione se viene preparato in modo adeguato.

La masticazione ha un significato biochimico perché rompe le cellule vegetali e mette a contatto glucorafanina e mirosinasi. Anche il taglio prima della cottura può permettere alla reazione di iniziare prima che il calore inattivi l'enzima. Le cotture brevi, soprattutto al vapore, possono conservare una buona resa di sulforafano; tempi più lunghi riducono l'attività della mirosinasi. L'ESP (epithiospecifier protein), proteina accessoria, può deviare una quota della reazione verso nitrili anziché verso isotiocianati.

Dopo una cottura intensa, l'aggiunta di una fonte di mirosinasi attiva può aumentare la conversione. In uno studio crossover su volontari sani, un grammo di senape bruna in polvere aggiunto a broccoli cotti ha aumentato di oltre quattro volte l'escrezione urinaria di un metabolita del sulforafano. L'osservazione mostra quanto la presenza dell'enzima possa incidere più della sola quantità di precursore.

La bollitura può inoltre disperdere nell'acqua una parte dei glucosinolati. Se il liquido di cottura viene eliminato, si perde anche una quota dei precursori. L'obiettivo pratico non è consumare tutte le crucifere crude; è preferibile scegliere tecniche che bilancino digeribilità, sicurezza alimentare e conservazione dei sistemi enzimatici.

Preparazione	Effetto atteso sulla formazione di sulforafano	Nota pratica
Germogli crudi ben masticati	Elevata, se la mirosinasi è attiva	Igiene e corretta conservazione sono essenziali.
Broccoli crudi/tritati	Buona; varia con cultivar ed ESP	Il taglio favorisce l'incontro tra enzima e precursore.
Vapore breve	Generalmente favorevole	Tempi e dimensione dei pezzi modificano il risultato.
Bollitura prolungata	Ridotta	Inattivazione della mirosinasi e perdita di glucosinolati nell'acqua.
Broccoli cotti + senape/rafano crudi	Può aumentare sensibilmente	La fonte aggiunta fornisce mirosinasi attiva.

In sintesi
La cucina modifica la biochimica. Il modo in cui una crucifera viene tagliata, masticata e cotta può cambiare l'esposizione al sulforafano più di quanto suggerisca la semplice quantità di verdura nel piatto.

Capitolo 12 – Integratori: quando l'etichetta non basta

Le etichette utilizzano termini che possono sembrare equivalenti e non lo sono: «broccoli extract», «broccoli sprout extract», glucorafanina, glucosinolati, sulforafano, sulforafano stabilizzato e «sulforaphane yield». La dichiarazione di 500 mg di estratto di broccoli, da sola, non informa né sulla quantità di glucorafanina né sulla quantità di sulforafano che verrà effettivamente prodotta. Nel confronto seguente, SFN indica il sulforafano e GR la glucorafanina.

Il sulforafano già formato e stabilizzato è la forma più semplice da interpretare, purché il produttore dimostri che la quantità dichiarata rimane disponibile fino alla scadenza. La molecola è chimicamente instabile e la stabilizzazione rappresenta una reale difficoltà tecnologica. Alcune formulazioni farmaceutiche sperimentali utilizzano complessi con ciclodestrine per migliorarne stabilità e rilascio.

Una seconda strategia consiste nell'associare glucorafanina e una fonte documentata di mirosinasi attiva. In un trial crossover pubblicato nel 2026, l'aggiunta di mirosinasi da senape a un estratto di semi di broccoli ricco di glucorafanina ha aumentato la conversione media a sulforafano da circa il 18,6% al 39,8%. La presenza della mirosinasi riduce l'incertezza e non elimina la variabilità individuale.

La sola glucorafanina priva di mirosinasi affida invece la conversione al microbiota. Questa strategia può produrre sulforafano con un'esposizione mediamente meno prevedibile. Un integratore definito «potenzialmente equivalente a X mg di sulforafano» non dovrebbe quindi essere considerato uguale a X mg di sulforafano effettivamente misurato.

Tipo di prodotto	Vantaggio	Limite	Che cosa dovrebbe dichiarare
Sulforafano preformato e stabilizzato	Dose teoricamente più definita	Problema della stabilità chimica	mg o µmol di SFN disponibili alla scadenza; dati di stabilità
Glucorafanina + mirosinasi attiva	Riproduce il sistema biologico di conversione	Conversione non completa e variabilità individuale	quantità di GR, attività/quantità di mirosinasi, dati di conversione
Sola glucorafanina	Buona stabilità del precursore	Dipendenza forte dal microbiota	quantità reale di GR, non "equivalenti" presentati come dose certa
Generico estratto di broccoli	Semplicità commerciale	Informazione insufficiente	profilo analitico di glucosinolati e standardizzazione

Un prodotto realmente valutabile dovrebbe dichiarare almeno la quantità, espressa in mg o µmol, di sulforafano oppure di glucorafanina; la presenza e la provenienza della mirosinasi; i dati di stabilità; l'analisi del lotto o il certificato di analisi; le modalità di conservazione. La distinzione tra dose teorica e dose effettiva deve essere esplicita e, quando disponibili, i dati farmacocinetici o di conversione nell'uomo aggiungono un'informazione decisiva.

Parametro	Informazione minima da cercare	Perché conta
Sulforafano (SFN)	mg o µmol effettivamente disponibili alla scadenza	Distingue la dose reale dal semplice peso dell'estratto
Glucorafanina (GR)	quantità in mg o µmol	Permette di stimare il potenziale di formazione del sulforafano
Mirosinasi	presenza, origine e attività/quantità documentata	La conversione della GR dipende dall'enzima
Conversione nell'uomo	dati farmacocinetici o percentuale di conversione del prodotto finito	Riduce l'incertezza tra dose teorica e esposizione biologica

Parametro	Informazione minima da cercare	Perché conta
Stabilità	dati fino alla scadenza, non solo al momento della produzione	Il sulforafano è chimicamente instabile
Controllo di lotto	certificato di analisi, identità e contaminanti	Consente di verificare standardizzazione e purezza
Conservazione	temperatura, umidità e protezione da luce/ossigeno se richieste	La gestione dopo la produzione può modificare la dose disponibile

Checklist minima per la valutazione di un integratore di sulforafano o glucorafanina: la qualità dipende dalla dose biologicamente disponibile e non dal solo peso dell'estratto vegetale.

In sintesi

I supplementi realmente ben caratterizzati sono pochi perché devono risolvere un problema chimico ed enzimatico, non soltanto commerciale. La qualità si misura nella dose biodisponibile e nella sua stabilità, non nel peso dell'estratto vegetale.

Capitolo 13 – Dosi studiate, tollerabilità e precauzioni

Gli studi clinici hanno utilizzato regimi molto diversi. Le dosi comprese tra 25 e 200 µmol al giorno ricorrono spesso negli studi di farmacocinetica, prevenzione e biomarcatori; alcuni protocolli oncologici sperimentali hanno impiegato esposizioni superiori. Questa eterogeneità non permette di definire una «dose universale» del sulforafano. La dose deve essere interpretata insieme alla forma chimica e alla biodisponibilità.

Nei piccoli trial il sulforafano e i preparati di germogli sono stati generalmente ben tollerati. Le formulazioni più concentrate possono tuttavia provocare disturbi gastrointestinali, nausea, meteorismo o alterazioni dell'alvo. In un recente studio di fase I con sulforafano stabilizzato a rilascio enterico, gli eventi avversi erano frequenti e prevalentemente gastrointestinali di grado lieve. Nel trial pancreatico con quindici capsule al giorno, il carico di capsule e i disturbi digestivi hanno contribuito a un'elevata percentuale di abbandono.

Per gravidanza, allattamento ed età pediatrica i dati non sono sufficienti a raccomandare dosi concentrate al di fuori di una valutazione professionale. Nei soggetti allergici alla senape occorre verificare l'origine della mirosinasi. Nei pazienti in terapia anticoagulante, il contenuto di vitamina K riguarda soprattutto l'alimento e non può essere esteso automaticamente a un estratto purificato; l'etichetta deve comunque essere controllata.

Il rapporto con la funzione tiroidea viene spesso semplificato. Le crucifere contengono composti goitrogeni e il problema riguarda soprattutto consumi molto elevati di alimenti crudi in presenza di carenza iodica. Non vi sono motivi per considerare il sulforafano purificato automaticamente controindicato nell'ipotiroidismo; la valutazione deve distinguere alimento, dose, stato iodico e formulazione.

Situazione	Prudenza consigliata
Terapia oncologica attiva	Confronto obbligato con il team curante per dose, timing e possibili interazioni.
Gravidanza / allattamento	Preferire fonti alimentari; supplementi concentrati solo su indicazione professionale.
Disturbi gastrointestinali	Valutare tolleranza individuale, formulazione e suddivisione della dose.
Allergia alla senape	Controllare se la mirosinasi deriva da semi di senape.

Situazione	Prudenza consigliata
Patologia tiroidea	Valutare stato iodico e dieta complessiva; evitare generalizzazioni sul sulforafano isolato.
Politerapia farmacologica	Considerare l'incertezza sulle interazioni con enzimi e trasportatori; monitorare.

In sintesi

Una dose clinicamente interpretabile deve riferirsi alla molecola biodisponibile e non al peso dell'estratto. La tollerabilità è generalmente buona a dosi moderate; l'uso concentrato richiede maggiore attenzione quando aumenta la complessità clinica.

PARTE V – Variabilità individuale, microbiota e medicina del terreno

Il sulforafano mostra con particolare chiarezza quanto possa variare la risposta individuale a uno stesso apporto: la dose dichiarata può tradursi in esposizioni diverse per ragioni alimentari, microbiche, genetiche e metaboliche. Il «terreno» non sostituisce la diagnosi; descrive il contesto biologico nel quale la molecola viene assorbita, metabolizzata e interpretata dalle cellule.

Capitolo 14 – Microbiota, GST e precision nutrition

Quando manca la mirosinasi vegetale, alcuni batteri intestinali possono convertire la glucorafanina in isotiocianati. Il microbiota può quindi trasformare un precursore poco disponibile in una fonte biologicamente significativa di sulforafano. La capacità di conversione varia da persona a persona e può cambiare, nello stesso individuo, con dieta, farmaci e struttura della comunità microbica.

I polimorfismi delle GST (glutatione S-transferasi), famiglia di enzimi di coniugazione, aggiungono un secondo livello di variabilità. Varianti o delezioni di geni come GSTM1 (glutathione S-transferase mu 1), gene che codifica un enzima della famiglia GST, possono modificare la velocità di coniugazione ed eliminazione degli isotiocianati. Gli studi epidemiologici e farmacocinetici non concordano sempre sul significato clinico di queste differenze; mostrano tuttavia che la stessa esposizione alimentare non produce necessariamente lo stesso profilo metabolico.

La nutrizione di precisione applicata al sulforafano dovrebbe considerare almeno quattro elementi: forma assunta, biomarcatori di esposizione quando disponibili, microbiota e contesto metabolico. Nella ricerca, la misura dei metaboliti urinari della via mercapturica permette di distinguere chi converte efficacemente la glucorafanina da chi la converte in misura ridotta.

In futuro la scelta tra sulforafano preformato, glucorafanina associata a mirosinasi e sola glucorafanina potrebbe diventare più personalizzata. Quando serve una dose riproducibile, l'approccio oggi più razionale consiste nel limitare la dipendenza da una conversione microbica imprevedibile.

In sintesi
La variabilità individuale appartiene alla biologia del sulforafano e non rappresenta soltanto rumore sperimentale. Un prodotto ben progettato può ridurre le differenze di conversione senza eliminare quelle di metabolismo e risposta.

Capitolo 15 – Sulforafano nella medicina del terreno e nella medicina integrata

La medicina del terreno considera l'organismo come un sistema nel quale infiammazione, metabolismo, microbiota, composizione corporea, sonno, attività fisica e nutrienti interagiscono. Il sulforafano trova posto in questa prospettiva perché non sostituisce un processo fisiologico: modula sistemi già presenti, tra i quali NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), fattore di trascrizione della risposta adattativa.

In presenza di adiposità viscerale, insulino-resistenza, sedentarietà e sonno insufficiente, una capsula non compensa il carico biologico prodotto da questi fattori. Esercizio regolare, riduzione della massa adiposa in eccesso, alimentazione vegetale varia, apporto proteico adeguato e recupero circadiano agiscono

contemporaneamente su redox, infiammazione e funzione mitocondriale. Il sulforafano può affiancare questa strategia come modulatore e non sostituirne i fondamenti.

In oncologia il coordinamento degli interventi diventa ancora più importante. La medicina integrata non deve costruire un percorso alternativo alla terapia oncologica; deve coordinare alimentazione, esercizio adattato, sonno, gestione dei sintomi, composizione corporea e nutraceutica con i trattamenti convenzionali, riducendo il rischio di interferenze e mantenendo come riferimento gli endpoint clinici. Una molecola promettente acquista significato solo quando viene inserita in un programma coerente con diagnosi, prognosi e terapie.

Il microbiota mostra concretamente l'interazione tra terreno e sulforafano. Una dieta ricca di fibre e vegetali modifica l'ecosistema intestinale e fornisce nello stesso tempo substrati e fitocomposti. La risposta a una crucifera dipende quindi dall'incontro tra cibo, enzimi vegetali, microbi, fegato, reni e stato metabolico della persona.

Pilastro del terreno	Relazione con il sulforafano
Alimentazione	Fornisce glucorafanina, mirosinasi e matrice; determina esposizione ripetuta a basse dosi.
Microbiota	Contribuisce alla conversione della glucorafanina quando la mirosinasi vegetale è assente.
Esercizio	Attiva proprie risposte ormetiche e mitocondriali; il rapporto con NRF2 è parte di una rete adattativa.
Sonno e ritmi circadiani	Influenzano metabolismo, infiammazione e capacità di recupero; non sono sostituibili da un nutraceutico.
Composizione corporea	Adiposità viscerale e massa muscolare modificano il contesto infiammatorio e metabolico.
Farmaci / terapie	Definiscono vincoli di sicurezza e possibili interazioni; in oncologia hanno priorità clinica.

In sintesi
Il sulforafano acquista significato quando viene inserito in una strategia. La medicina integrata non somma prodotti: coordina interventi e priorità in funzione del terreno biologico e della terapia.

Capitolo 16 – Dalla teoria alla pratica: una gerarchia decisionale

Una gerarchia decisionale aiuta a evitare due estremi: considerare il sulforafano una moda priva di sostanza oppure attribuirgli il ruolo di rimedio universale. Il primo livello resta alimentare. L'inclusione regolare di crucifere diverse, preparate in modo da conservare una quota di mirosinasi, si integra con una dieta di qualità e possiede un razionale fisiologico solido.

Il secondo livello riguarda la nutraceutica. Un supplemento acquista senso quando l'obiettivo è definito e il prodotto permette di conoscere una dose biologicamente plausibile. La scelta dovrebbe privilegiare sulforafano stabilizzato oppure glucorafanina associata a mirosinasi attiva e documentata. La semplice dicitura «estratto di broccoli» non fornisce informazioni sufficienti.

Il terzo livello è clinico. In presenza di patologie complesse, politerapia o oncologia, la domanda non riguarda soltanto la quantità di sulforafano da assumere. Occorre prima definire l'obiettivo, verificare quale evidenza lo sostenga, valutare le possibili interazioni e stabilire come monitorare la risposta. In questo modo il prodotto non precede il problema clinico.

La ricerca deve infine distinguere attività biologica e beneficio clinico. I biomarcatori possono dimostrare che una molecola raggiunge un tessuto e modifica una via; gli endpoint clinici servono a verificare se quel cambiamento migliori realmente un esito rilevante per la persona. In oncologia questa distanza si è ridotta e non è ancora stata colmata.

1. Prima l'alimento: crucifere regolari, preparazione corretta, varietà della dieta.
2. Poi la formulazione: dose reale, stabilità, mirosinasi e biodisponibilità.
3. Quindi il contesto: età, microbiota, farmaci, stato metabolico, obiettivo clinico.
4. In oncologia, integrare sempre la decisione con il team curante.
5. Monitorare gli effetti e rivalutare la necessità: più non significa necessariamente meglio.

PARTE VI – Oltre l'oncologia: altre aree cliniche in studio

Gli studi clinici sul sulforafano non si limitano all'oncologia. Una revisione dei trial registrati pubblicata nel 2025 ha individuato ricerche in ambito metabolico, neuropsichiatrico, respiratorio, gastrointestinale e di esposizione ambientale. Le evidenze restano eterogenee, perché formulazioni, dosi, popolazioni ed endpoint differiscono molto tra gli studi.

Capitolo 17 – Metabolismo, sistema nervoso, esposizioni ambientali e apparato gastrointestinale

Nel diabete tipo 2, uno studio clinico ha rilevato una riduzione della produzione epatica di glucosio e un miglioramento del controllo glicemico in una sottopopolazione con maggiore disregolazione metabolica. Il risultato richiede conferme in popolazioni più ampie e con formulazioni standardizzate; non definisce una terapia universale.

In neuropsichiatria il sulforafano è stato studiato soprattutto nei disturbi dello spettro autistico e nella schizofrenia. Alcuni trial hanno rilevato miglioramenti in specifiche scale o sintomi, mentre altri non hanno confermato differenze significative sugli endpoint principali. Differenze di formulazione, età, durata e caratteristiche delle popolazioni rendono difficile ricavare una conclusione unica.

Gli studi di chemoprotezione ambientale offrono una dimostrazione diretta della farmacodinamica nell'uomo. In soggetti esposti a inquinanti atmosferici, preparazioni derivate dai germogli di broccoli hanno aumentato l'escrezione urinaria di coniugati mercapturici di composti come benzene e acroleina. Il risultato documenta una maggiore eliminazione di specifici xenobiotici e non può essere esteso al concetto generico di «detox».

Il sulforafano è stato studiato anche in soggetti con infezione da Helicobacter pylori. Alcuni trial con germogli o estratti di broccoli hanno modificato biomarcatori di colonizzazione o di stress ossidativo della mucosa; altri non hanno rilevato un effetto rilevante sulla densità dell'infezione. Quando l'eradicazione è indicata, il sulforafano non sostituisce i protocolli terapeutici specifici.

Area clinica	Che cosa è stato osservato nell'uomo	Limite interpretativo
Metabolismo / diabete tipo 2	Segnali su produzione epatica di glucosio e controllo glicemico in sottogruppi	Dati non sufficienti per una dose o indicazione universale
Neuropsichiatria	Trial in disturbo dello spettro autistico e schizofrenia; risultati misti su scale cliniche	Eterogeneità di età, formulazioni, durata ed endpoint
Esposizioni ambientali	Aumento dell'escrezione di metaboliti mercapturici di benzene e acroleina	Biomarcatore di eliminazione, non prova di prevenzione di malattia
Helicobacter pylori / mucosa gastrica	Modificazioni di biomarcatori di colonizzazione, infiammazione o perossidazione lipidica in alcuni studi	Risultati non uniformi; non sostituisce terapia eradicante
In sintesi		
La letteratura clinica sul sulforafano si estende oltre l'oncologia e presenta livelli di evidenza molto diversi tra le varie condizioni. Le informazioni più solide derivano da formulazioni definite, biomarcatori coerenti e trial controllati; un meccanismo plausibile, da solo, non stabilisce un'indicazione clinica.		

Conclusione
Il sulforafano è tra le molecole alimentari più studiate per la capacità di modulare la risposta adattativa cellulare. Per comprenderne il significato occorre collegare pianta, enzima, microbiota, farmacocinetica, segnalazione cellulare ed evidenza clinica. Questa lettura integrata permette di riconoscerne le potenzialità senza trasformare dati ancora incompleti in promesse terapeutiche.

Glossario

Termine	Definizione
ARE	Antioxidant response element; sequenza regolatoria del DNA riconosciuta da NRF2 insieme a proteine sMAF.
Apoptosi	Morte cellulare programmata regolata da specifiche cascate di segnale.
Autofagia	Sistema di degradazione e riciclo di componenti cellulari attraverso i lisosomi.
Biodisponibilità	Quota e velocità con cui una sostanza o i suoi metaboliti raggiungono la circolazione e i tessuti.
Chemio-prevenzione	Impiego di interventi alimentari o farmacologici per ridurre la probabilità di sviluppo o progressione iniziale di una neoplasia.
ESP	Epithiospecifier protein; proteina che può deviare l'idrolisi dei glucosinolati verso nitrili anziché isotiocianati.
Ferroptosi	Forma regolata di morte cellulare dipendente dal ferro e dalla perossidazione dei lipidi.
GCLC/GCLM	Subunità catalitica e modificatrice della glutammato-cisteina ligasi, enzima limitante per la sintesi del glutatione.
Glucorafanina	Glucosinolato precursore del sulforafano.
GST	Glutatione S-transferasi; famiglia di enzimi che catalizzano la coniugazione di composti elettrofili con glutatione.
HDAC	Histone deacetylase; istone deacetilasi, enzima che rimuove gruppi acetile dagli istoni e da altre proteine.
HMOX1	Heme oxygenase 1; eme ossigenasi 1, enzima inducibile della risposta allo stress.
KEAP1	Kelch-like ECH-associated protein 1; proteina sensore che regola stabilità e degradazione di NRF2.
Mirosinasi	Tioglucosidasi vegetale che idrolizza i glucosinolati e consente la formazione degli isotiocianati.
NAC	N-acetilcisteina; nel metabolismo del sulforafano identifica anche il coniugato terminale SFN–NAC della via mercapturica.
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ridotto; cofattore riducente utilizzato da numerosi sistemi antiossidanti e biosintetici.
NF-κB	Nuclear factor kappa B; famiglia di fattori di trascrizione centrale nella risposta infiammatoria.
NQO1	NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1; enzima di fase II inducibile da NRF2.
NRF2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; fattore di trascrizione della risposta adattativa redox ed elettrofila.
PSA	Prostate-specific antigen; antigene prostatico specifico, biomarcatore utilizzato nel monitoraggio del carcinoma prostatico.
PSADT	PSA doubling time; tempo di raddoppio del PSA.
SFN	Sulforaphane; sulforafano.
sMAF	Small musculoaponeurotic fibrosarcoma proteins; piccoli partner di dimerizzazione di NRF2.
Via dell'acido mercapturico	Sequenza metabolica che trasforma i coniugati del glutatione in derivati cisteinici e N-acetilcisteinici eliminabili.

Termine	Definizione
Xenobiotico	Sostanza estranea all'organismo, inclusi molti farmaci, contaminanti e composti ambientali.
CUL3	Cullin 3; proteina scaffold del complesso E3 ubiquitina-ligasi che, insieme a KEAP1 e RBX1, favorisce l'ubiquitinazione di NRF2.
Cys	Cisteina; amminoacido che compare nei coniugati intermedi della via dell'acido mercapturico.
CysGly	Cisteinilglicina; dipeptide intermedio nella trasformazione dei coniugati del glutatione.
DNA	Acido deossiribonucleico; molecola che contiene l'informazione genetica cellulare.
EMT	Epithelial–mesenchymal transition; transizione epitelio-mesenchimale associata a plasticità, migrazione e invasività cellulare.
GR	Glucorafanina; precursore glucosinolato del sulforafano.
GSH	Glutatione ridotto; tripeptide intracellulare coinvolto nella difesa redox e nella coniugazione del sulforafano.
GSTM1	Glutathione S-transferase mu 1; gene che codifica un enzima della famiglia delle glutatione S-transferasi.
IFN-γ	Interferone gamma; citochina immunitaria coinvolta nell'attivazione cellulare e nella regolazione di diversi geni, compreso PD-L1 in alcuni contesti.
Ki-67	Proteina nucleare utilizzata come biomarcatore di proliferazione cellulare.
NFE2L2	Nuclear factor erythroid 2-like 2; gene che codifica il fattore di trascrizione NRF2.
PD-L1	Programmed death-ligand 1; proteina di checkpoint immunitario espressa da diversi tipi cellulari, comprese alcune cellule tumorali.
RBX1	RING-box protein 1; componente del complesso E3 ubiquitina-ligasi associato a CUL3.
STAT1	Signal transducer and activator of transcription 1; fattore di trascrizione attivato da segnali citochinici, incluso l'interferone gamma.

Bibliografia

1. Zhang Y, Talalay P, Cho CG, Posner GH. A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: isolation and elucidation of structure. Proc Natl Acad Sci USA. 1992.

2. Fahey JW, Zhang Y, Talalay P. Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens. Proc Natl Acad Sci USA. 1997.

3. Conaway CC et al. Disposition of glucosinolates and sulforaphane in humans after ingestion of steamed and fresh broccoli. Nutr Cancer. 2000. PMID 11525594.

4. Matusheski NV, Juvik JA, Jeffery EH. Heating decreases epithiospecifier protein activity and increases sulforaphane formation in broccoli. Phytochemistry. 2004. PMID 15184012.

5. Shapiro TA et al. Safety, tolerance, and metabolism of broccoli sprout glucosinolates and isothiocyanates: a clinical phase I study. Nutr Cancer. 2006. PMID 16965241.

6. Rungapamestry V et al. Effect of meal composition and cooking duration on the fate of sulforaphane following consumption of broccoli by healthy human subjects. Br J Nutr. 2007. PMID 17349076.

7. Nian H et al. Modulation of histone deacetylase activity by dietary isothiocyanates and allyl sulfides. Environ Mol Mutagen. 2009. PMID 19197985.

8. Clarke JD et al. Comparison of isothiocyanate metabolite levels and histone deacetylase activity in human subjects consuming broccoli sprouts or broccoli supplement. Mol Nutr Food Res. 2011. PMID 21928849.

9. Matusheski NV et al. Impact of thermal processing on sulforaphane yield from broccoli. J Agric Food Chem. 2012. PMID 22471240.

10. Atwell LL et al. Absorption and chemopreventive targets of sulforaphane in humans following consumption of broccoli sprouts or a myrosinase-treated broccoli sprout extract. Mol Nutr Food Res. 2015. PMID 25522265.

11. Alumkal JJ et al. A phase II study of sulforaphane-rich broccoli sprout extracts in men with recurrent prostate cancer. Invest New Drugs. 2015. PMID 25431127.

12. Kensler TW et al. Bioavailability of sulforaphane from two broccoli sprout beverages: results of a short-term crossover clinical trial in Qidong, China. Cancer Prev Res. 2011. PMID 21372038.

13. Okunade O et al. Supplementation of the diet by exogenous myrosinase via mustard seeds to increase the bioavailability of sulforaphane in healthy human subjects after the consumption of cooked broccoli. Mol Nutr Food Res. 2018. PMID 29806738.

14. Alumkal JJ et al. Sulforaphane bioavailability and chemopreventive activity in men presenting for biopsy of the prostate gland: a randomized controlled trial. Nutr Cancer. 2019. PMID 31155953.

15. Lozanovski VJ et al. Broccoli sprout supplementation in patients with advanced pancreatic cancer is difficult despite positive effects: results from the POUDER pilot study. Invest New Drugs. 2020. PMID 31250356.

16. Li Y et al. A presurgical-window intervention trial of isothiocyanate-rich broccoli sprout extract in patients with breast cancer. Mol Nutr Food Res. 2022. PMID 35475592.

17. Mohammadpour S et al. Efficacy and tolerability of sulforaphane in the therapeutic management of cancers: a systematic review of randomized controlled trials. 2023. PMID 38074675.

18. Phase 1 randomized, placebo-controlled study evaluating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of enteric-coated stabilized sulforaphane (SFX-01) in male participants. 2024. PMID 39520658.

19. Randomized phase II clinical trial of sulforaphane in former smokers at high risk for lung cancer. 2025. PMID 40041932.

20. Sulforaphane as a potential therapeutic agent: a comprehensive analysis of clinical trials and mechanistic insights. 2025. PMID 40988712.

21. Sulforaphane in cancer precision medicine: from biosynthetic origins to multiscale mechanisms and clinical translation. 2025. PMID 41246347.

22. Exogenous myrosinase from mustard seed increases bioavailability of sulforaphane from a glucoraphanin-rich broccoli seed extract in a randomized clinical study. 2026. PMID 41692762.

23. Kobayashi A et al. Keap1 is a redox-regulated substrate adaptor protein for a Cul3-dependent ubiquitin ligase complex. Mol Cell Biol. 2004. PMID 15572695.

24. Dinkova-Kostova AT, Kostov RV, Canning P. KEAP1 and Done? Targeting the NRF2 pathway with sulforaphane. Trends Food Sci Technol. 2017. PMID 29242678.

25. Liu P et al. Potential mechanisms of cancer prevention and treatment by sulforaphane, a natural small molecule compound of plant-derived. Mol Med. 2024. PMID 38902597.

26. Shi Q et al. The covalent modification of STAT1 cysteines by sulforaphane promotes antitumor immunity via blocking IFN-γ-induced PD-L1 expression. Redox Biol. 2025. PMID 39961271.

27. Attri M, Kuwar OK. The KEAP1-Cullin3-RBX1-Nrf2 axis in redox homeostasis: molecular mechanisms, pathophysiological roles, and precision therapeutic opportunities. Mol Neurobiol. 2025. PMID 41206404.

28. Tahata S et al. Evaluation of biodistribution of sulforaphane after administration of oral broccoli sprout extract in melanoma patients with multiple atypical nevi. Cancer Prev Res. 2018. PMID 29691233.

29. Axelsson AS et al. Sulforaphane reduces hepatic glucose production and improves glucose control in patients with type 2 diabetes. Sci Transl Med. 2017. PMID 28615356.

30. Egner PA et al. Rapid and sustainable detoxication of airborne pollutants by broccoli sprout beverage: results of a randomized clinical trial in China. Cancer Prev Res. 2014. PMID 24913818.

31. Yanaka A et al. Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in Helicobacter pylori-infected mice and humans. Cancer Prev Res. 2009. PMID 19349290.

32. The role of isothiocyanate-rich plants and supplements in neuropsychiatric disorders: a review and update. 2024. PMID 39421616.

33. Efficacy and safety of sulforaphane in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2025. PMID 41184790.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.