

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE



DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

TITOLO TESI

**RUOLI BIOATTIVI DEI POLIFENOLI: ANALISI DEGLI EFFETTI E BENEFICI DELLA RIDUZIONE
DEI LIVELLI DI LDL-C**

**BIOACTIVITY OF POLYPHENOLS: ANALYSIS OF EFFECTS AND BENEFITS ON THE
REDUCTION OF LDL-C LEVELS**

Tesi di Laurea di:

PASTANELLA
GIUSI
VALENTINA

Docente Referente

Chiar.ma Prof.ssa BACCHETTI
TIZIANA

Sessione Febbraio 2025

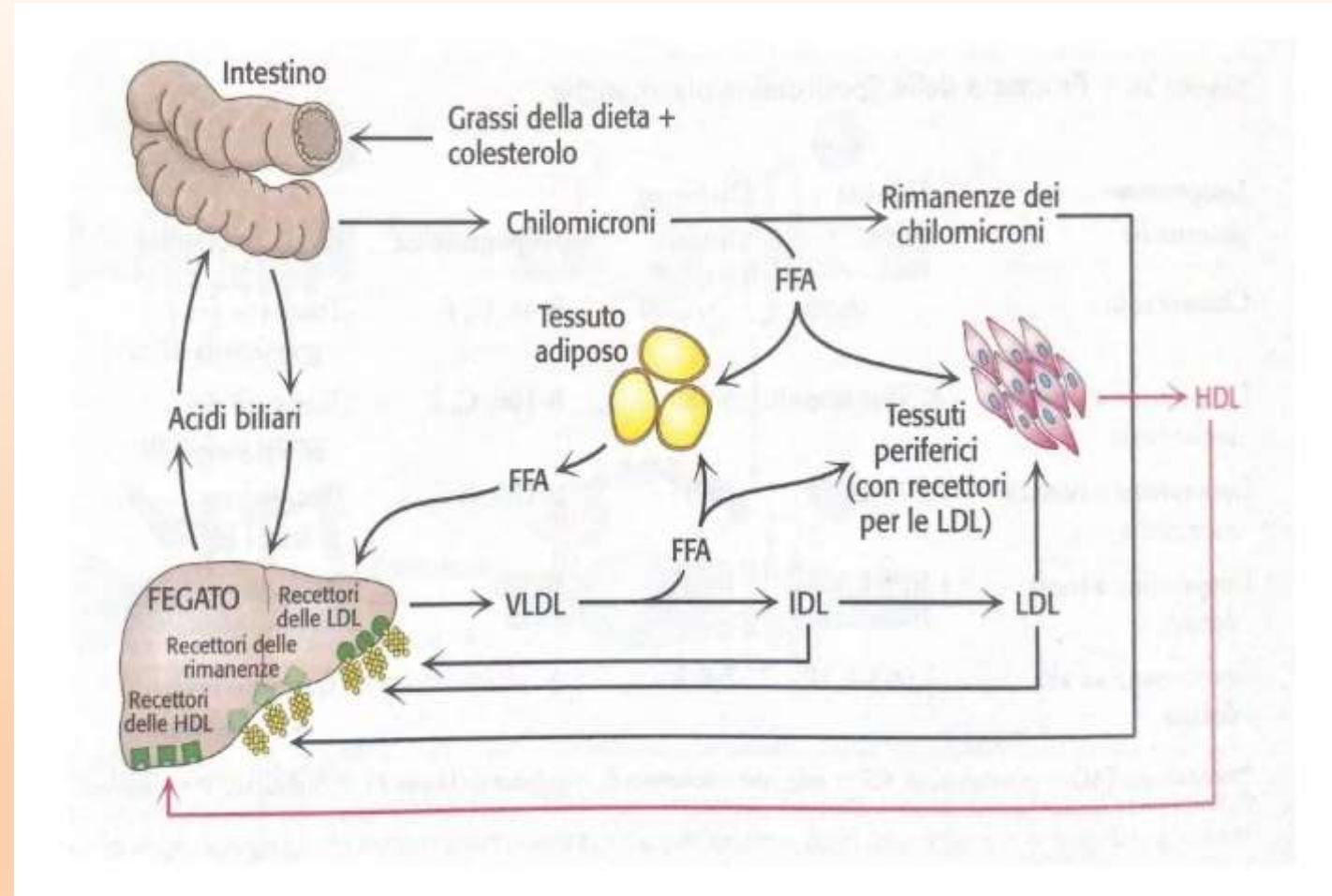
Anno Accademico 2023/2024

COLESTEROLO

Negli ultimi decenni il colesterolo è stato protagonista di studi in relazione al suo ruolo nell'insorgenza di malattie cardiovascolari, causa principale di morte.

Ad essere analizzato in particolare è lo sviluppo delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C), trasportatrici di colesterolo nel sangue, comunemente chiamato «cattivo».

Le particelle lipoproteiche trasportano colesterolo e trigliceridi attraverso diverse vie metaboliche.



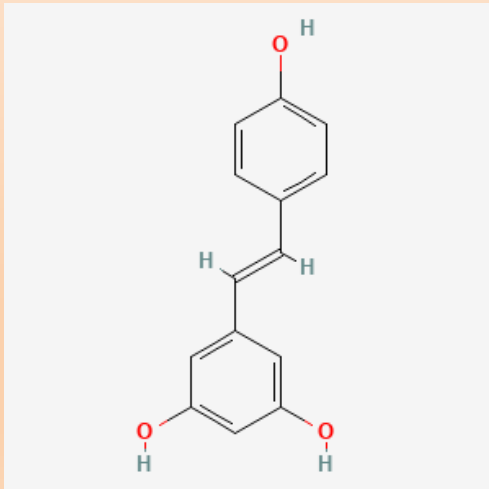
POLIFENOLI

Fino ad oggi sono state sviluppate numerose terapie per abbassare il livello di LDL-C, come l'utilizzo di statine o ezetimibe, ma sono ancora preoccupanti gli effetti avversi.

Pertanto, numerosi studi alla ricerca di strategie alternative, hanno suggerito i polifenoli alimentari per ridurre i livelli plasmatici di LDL-C.

NON FLAVONOIDI

- Acidi fenolici
- Stilbeni: *resveratrolo*
- Lignani
- Tannini

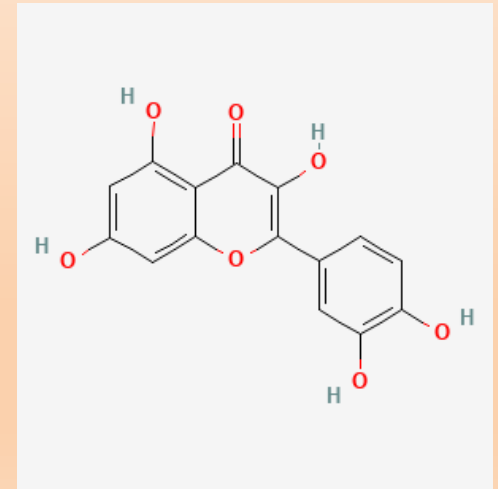


Struttura chimica resveratrolo

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resveratrol>

FLAVONOIDI:

- Isoflavoni
- Flavonoli: *quercetina*
- Flavoni
- Antocianine
- Flavanoli
- Flavanoni



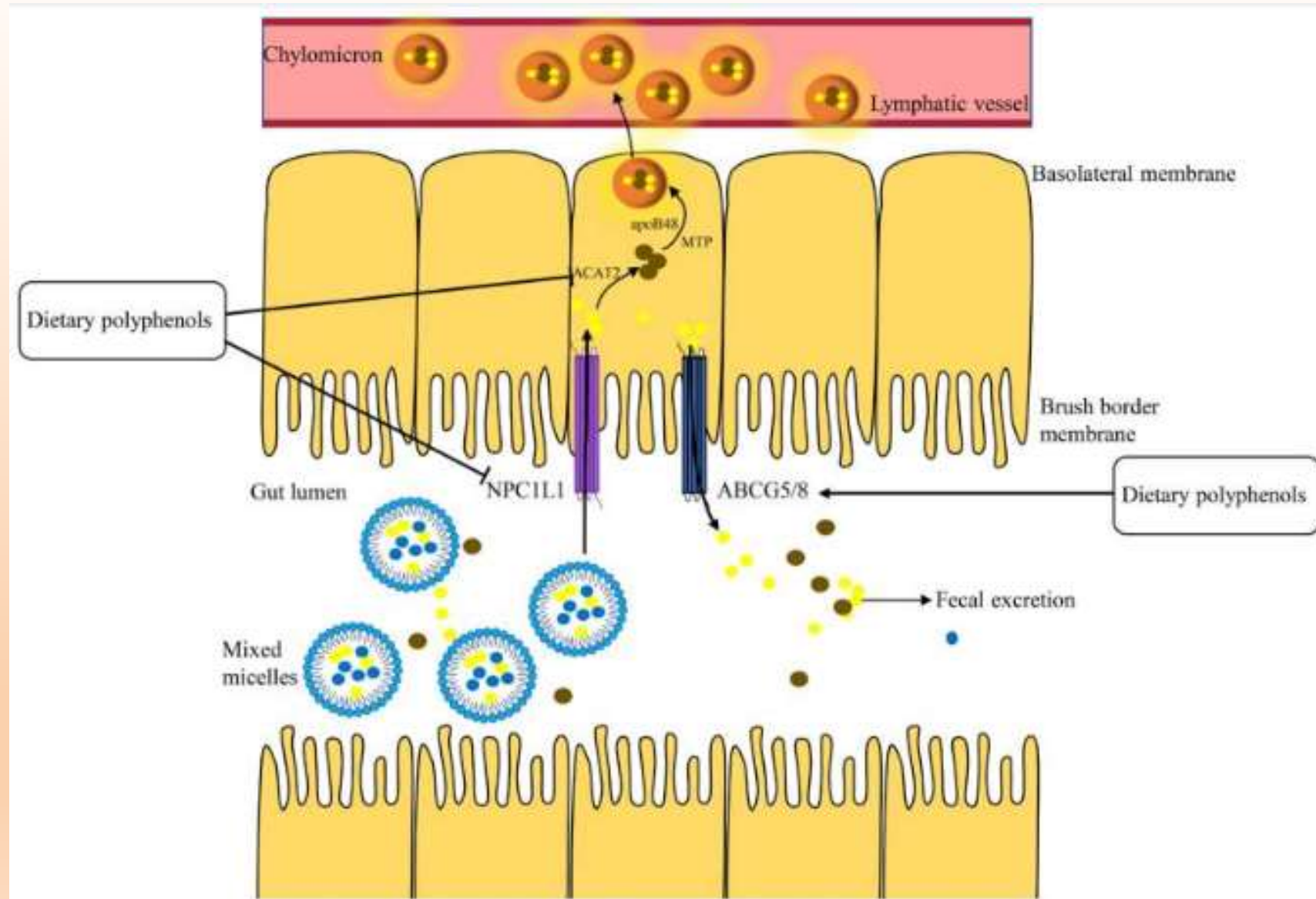
Struttura chimica quercetina

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin#section=Structures>

ASSORBIMENTO INTESTINALE DEL COLESTEROLO

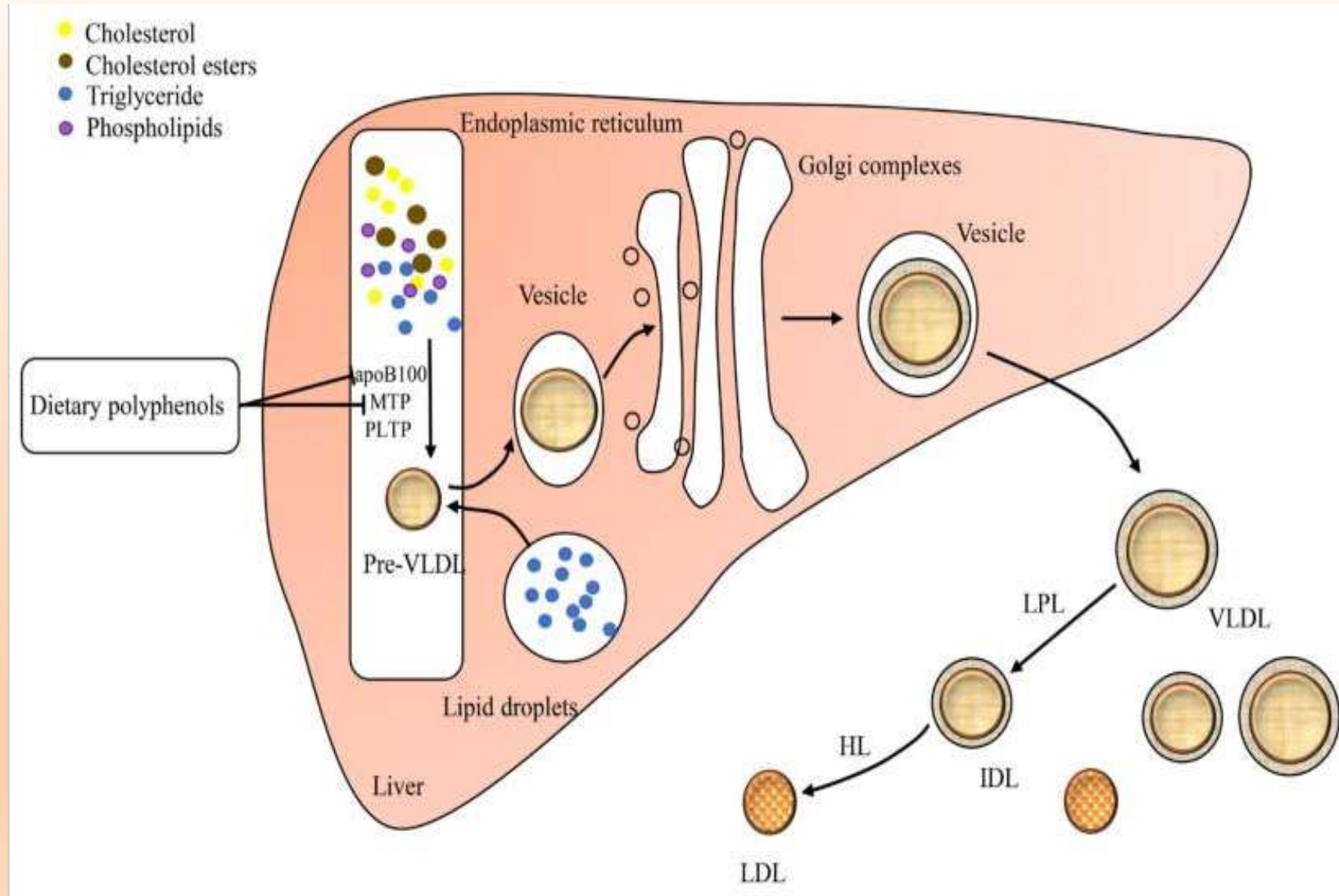
L'assorbimento intestinale del colesterolo è un processo complesso, mediato da diverse proteine e enzimi come trasportatori NPC1L1 e ABCG5/G8, l'enzima ACAT2 e la proteina MTP.

Essi vengono a loro volta influenzati dalla presenza di polifenoli come la quercetina, curcumina e EGCG, riducendo i livelli di LDL-C.



SINTESI E SECREZIONE VLDL

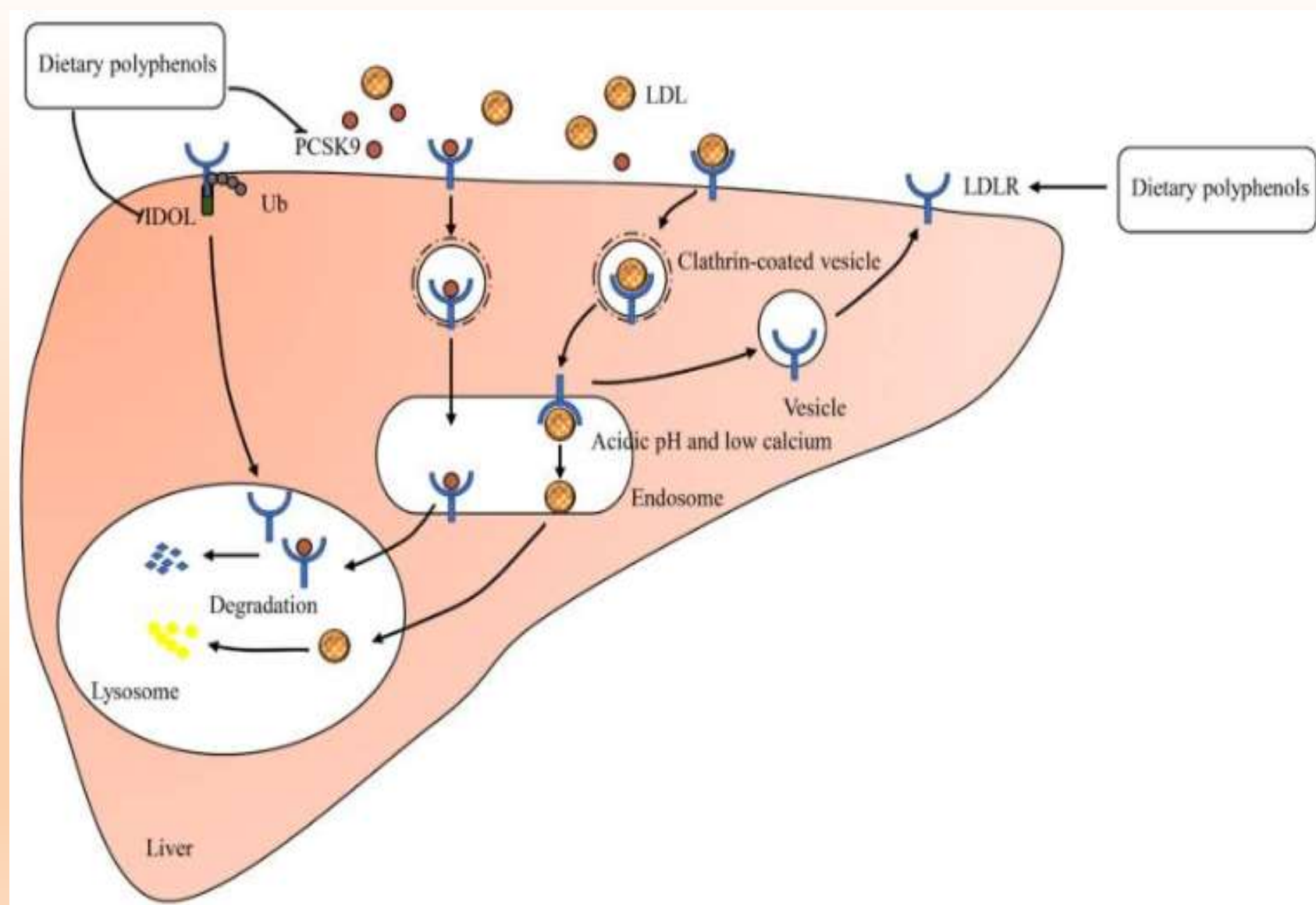
Nella fase iniziale di assemblaggio delle VLDL sono coinvolte proteine microsomiali di trasporto dei trigliceridi (MTB) che insieme all'apoB100 e alla proteina di trasferimento dei fosfolipidi (PLTP), sintetizzano le VLDL, che saranno secrete nel flusso sanguigno e ridotte a LDL.



ENDOCITOSI DELLE LDL

L'endocitosi di LDL nel fegato è mediata dai recettori-LDL, espressi nella membrana plasmatica degli epatociti.

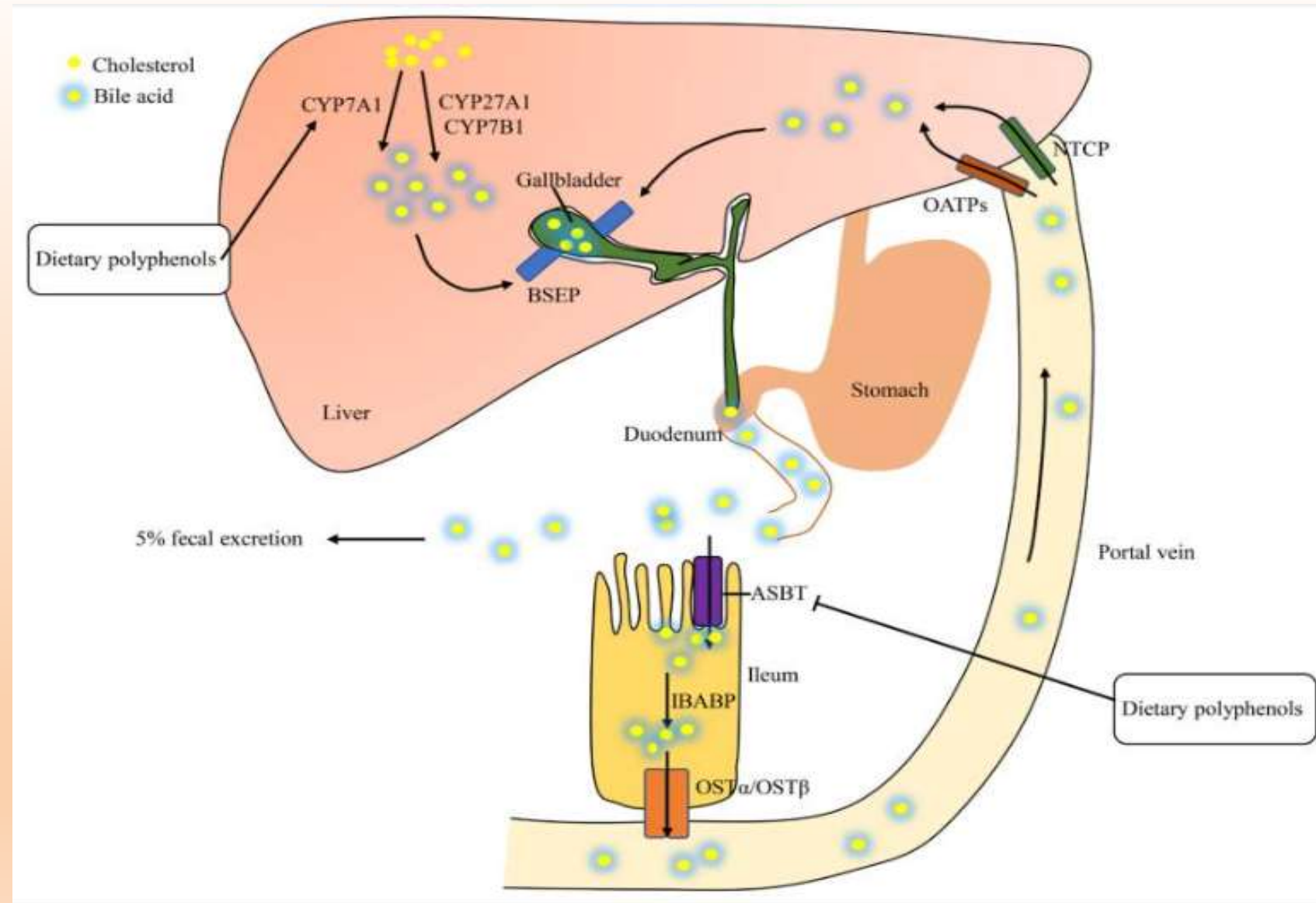
Una dieta ricca di polifenoli come quercetina, curcumina e polidattina, permette di inibire l'azione di proteine quali PCSK9 e IDOL, che contribuiscono così ad una maggiore internalizzazione di LDL. Mentre polifenoli come il resveratrolo contribuiscono ad una maggiore presenza di LDLR.



METABOLISMO DEGLI ACIDI BILIARI

La circolazione enteroepatica degli acidi biliari, prevede attraverso l'utilizzo di diversi enzimi e trasportatori, l'eliminazione e riassorbimento del colesterolo.

Attraverso l'assunzione dei polifenoli come stilbeni e flavonoli, vengono ridotti maggiormente i livelli di colesterolo nel sangue.



Effetti dei polifenoli su LDL-C e il meccanismo basato su studi in vivo

POLIFENOLO	TIPO DI STUDIO	RISULTATI	MECCANISMO D'AZIONE
Acido vanillico	Acido vanillico (50 mg/kg di peso corporeo) somministrato a ratti ipertesi per 4 settimane	Diminuzione del LDL-C plasmatico del 64%	Inibisce l'attività dell'HMGR
Puerarina	Somministrazione orale (200 mg/kg e 400 mg/kg di peso corporeo) di puerarina a topi con iperlipidemia per 8 settimane.	Diminuzione dei livelli di LDL-C plasmatico	Regola l'espressione della JNK fosforilata, della proteina c-Jun fosforilata e della CYP7A1
Luteolina	Topi trattati con 50 mg/kg di peso corporeo di luteolina al giorno in aggiunta all'esposizione all'etanolo	Riduzione del livello di LDL-C nel plasma del 52%	Inibisce la biosintesi del colesterolo regolando SREBP2 e HMGR
Naringina	Naringina (25 mg/kg di peso corporeo) somministrata per via orale a topi obesi per 8 settimane	Diminuzione del livello di LDL-C nel plasma	Riduce l'espressione di SREBP2 e PCSK9 e aumenta l'espressione di LDLR

CONCLUSIONI

- ❖ È evidente che lo sviluppo delle malattie cardiovascolari (CVD) è influenzato dal comportamento alimentare e dallo stile di vita. Poiché i trattamenti disponibili per le CVD possono causare effetti collaterali, è necessario sviluppare terapie più sicure, e il consumo di alimenti ricchi di polifenoli potrebbe rappresentare una valida alternativa.
- ❖ Nonostante gli studi effettuati sugli effetti dei polifenoli sulla riduzione dei livelli di LDL-C, ci sono ancora forti limitazioni, dovute al fatto che i ricercatori si sono concentrati solo su un meccanismo parziale di un particolare polifenolo senza condurre uno studio completo sulle potenziali vie di regolazione del polifenolo, sono stati utilizzati estratti grezzi di origine alimentare senza determinare i principi attivi, durante la ricerca non state adeguatamente considerate tutte le potenziali vie di regolazione dell'inibizione del livello di LDL-C.
- ❖ Inoltre, hanno prestato maggiore attenzione agli studi in vitro e sugli animali, ma meno a quelli clinici, perciò sono necessari ulteriori studi approfonditi per chiarire come i polifenoli interagiscono con i bersagli e poter dare indicazioni dietetiche precise.

RIASSUNTO ESTESO

Le malattie cardiovascolari sono diventate le maggiori cause di mortalità e morbidità al mondo. Uno dei fattori di rischio più importanti per le malattie cardiovascolari è l'aumento del livello di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C). Per raggiungere livelli plasmatici ottimali di LDL-C, sono state studiate e implementate moltissime terapie che mirano a diverse vie metaboliche.

Le terapie più utilizzate sono a base di statine e possono ridurre il livello di LDL-C di circa il 60 % e sebbene le statine siano complessivamente ben tollerate, i sintomi muscolari associati possono portare all'interruzione della terapia e limitare il beneficio clinico. Anche l'ezetimibe viene utilizzato come alternativa insieme agli inibitori di PCSK, ma si riscontrano ancora reazioni collaterali e costi elevati.

La necessità di trovare strategie alternative ha attirato l'attenzione sui polifenoli alimentari, una classe di sostanze fitochimiche costituita da gruppi fenolici di origine vegetale, che ritroviamo in moltissimi alimenti come frutta, verdura, legumi, cereali, frutta secca, o in alimenti come il caffè, il vino ed il tè.

Sono stati effettuati diversi studi su polifenoli analizzando la loro azione nei meccanismi di assorbimento del colesterolo nell'intestino, nella formazione delle VLDL che trasportano colesterolo dal fegato al flusso sanguigno, inoltre influenzano l'endocitosi delle LDL nel fegato tramite i recettori delle LDL, e possono regolare i livelli di colesterolo nel sangue attraverso il circolo entereopatico degli acidi biliari.

Nonostante le evidenze sulla capacità di ridurre i livelli di LDL-C, ci sono ancora molte limitazioni e sono necessari studi per chiarire i meccanismi molecolari e determinare la loro efficacia in campo clinico.

BIBLIOGRAFIA e SITOGRAFIA

- Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L, Biochimica, Zanichelli editore S.p.A., 2012, settima edizione
- Peng Sun, Liang Zhao, Jingxuan Zhou, Liebing Zhang, Wei Wu, Baoping Ji, Feng Zhou,(2021), “Bioactivity of Dietary Polyphenols: The Role in LDL-C Lowering”, doi:10.3390/foods10112666
- Yasmany Armas Díaz, Maria Soledad Ferreiro Cotorruelo, Maurizio Battino(2023), "The role of dietary polyphenols in the control of chronic noncommunicable diseases», doi:org/10.1002/fsh3.12013
- Augustin Scalbert, Claudine Manach, Christine Morand, Christian Rémésy & Liliana Jiménez (2007), “Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases”, doi:org/10.1080/1040869059096
- Kanti Bhooshan Pandey , Syed Ibrahim Rizvi,(2009), “Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease”, doi:10.4161/oxim.2.5.9498.
- A. Scalbert, G. Williamson,(2000), “Dietary intake and bioavailability of polyphenols”, doi: 10.1093/jn/130.8.2073S.
- Ariel Brautbar, Christie M. Ballantyne, (2011), “Pharmacological strategies for lowering LDL cholesterol: statins and beyond ”, doi:10.1038/nrcardio.2011.2
- Letizia Bocchi e Sebastiano Calandra, “ Nuove acquisizioni sui meccanismi di assorbimento intestinale del colesterolo ”.
- Wei Li, Haihong Chen, Bing Xu, Yi Wang, Canyang Zhang, Yong Cao, Xinhui Xing,(2023), “Research progress on classification, sources and functions of dietary polyphenols for prevention and treatment of chronic diseases”, <https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2023.03.001>