



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E
DELL'AMBIENTE
Corso di Laurea in Scienze Biologiche

*Effetti protettivi dei polifenoli nella sindrome metabolica contro lo stress
ossidativo: evidenze e prospettive*

*The Bioprotective Effects of Polyphenols on Metabolic Syndrome against
Oxidative Stress: Evidences and Perspectives*

Tesi di laurea di:
Staffiere Francesco Paolo

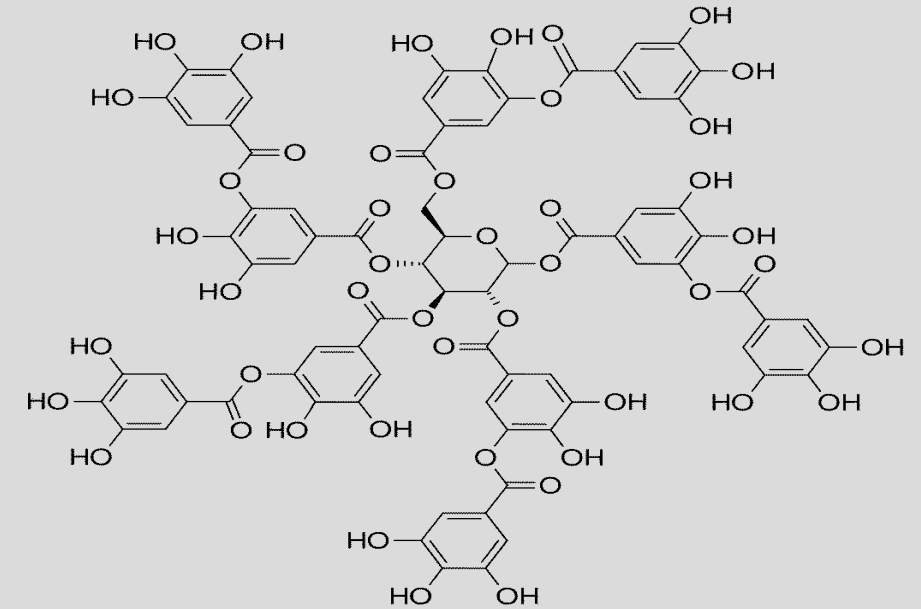
Docente referente:
Professoressa Tiziana Bacchetti

Sessione Autunnale
Anno Accademico 2019/2020

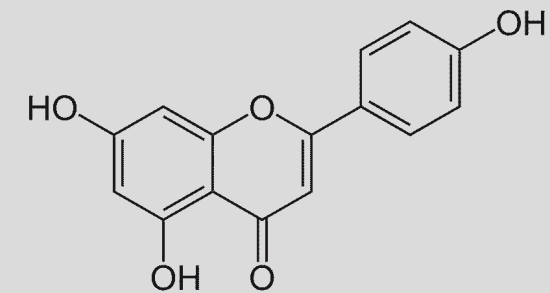
INTRODUZIONE

- Gruppo di sostanze chimiche (più di 10.000 polifenoli naturali) prodotte dalle piante per svolgere effetti protettivi contro vari stress ambientali.
- Nella loro struttura chimica contengono anelli aromatici e gruppi ligandi.
- A seconda delle loro caratteristiche strutturali, i polifenoli possono essere classificati in **FLAVONOIDI** (flavonoli, flavoni, isoflavoni, flavanoni, antocianidine, flavan-3-oli, calconi) e **NON FLAVONOIDI** (acidi fenolici, acidi idrossicinnamici, stibeni, lignani, cumarine).
- **Dotate di attività antiossidanti e antinfiammatorie** con possibili **effetti benefici** sulla salute riguardo a:
 - malattie cardiovascolari
 - diabete mellito
 - crescita di cellule tumorali e batteriche
 - processi di invecchiamento

FLAVONOIDI



NON FLAVONOIDI



I POTENZIALI EFFETTI BENEFICI DEI POLIFENOLI

In questa tesi noi analizziamo il possibile ruolo dei polifenoli nei confronti della **Sindrome metabolica (MetS)** con particolare riguardo ai meccanismi antiossidanti con cui i polifenoli potrebbero contrastare lo stress ossidativo della Sindrome metabolica.

MetS = Un insieme di fattori (come obesità centrale, ipertensione, dislipidemia e glicemia alta) che singolarmente non sono patologici, ma insieme aumentano il rischio di malattie come il diabete di tipo II (T2D), malattie cardiovascolari e steatosi epatica.

CAUSE: I fattori di rischio principali per la MetS sono il sovrappeso, ridotta attività fisica e alimentazione scorretta che innescano uno stress ossidativo sistemico (OS) dovuto ad una maggiore produzione di radicali liberi.

DIAGNOSI: Devono essere presenti contemporaneamente almeno 3 dei seguenti fattori di rischio: Pressione arteriosa > 130/85, Trigliceridi ematici > 150 mg/dl, Glicemia a digiuno > 110 mg/dl, Colesterolo HDL > 40 mg/dl nell'uomo e 50 mg/dl nella donna, Circonferenza addominale > 102 cm nell'uomo e 88 cm nella donna.



I POTENZIALI RUOLI DEI POLIFENOLI NELLA MetS

Oggi giorno, la gestione preferita della MetS prevede solo:

- dieta regolare con un maggiore apporto di frutta e verdura.
- riduzione del consumo di sostanze ad alto contenuto di grassi, sale e zuccheri.
- incremento dell'esercizio fisico.
- riduzione del consumo di alcool.

Diversi studi hanno evidenziato che i polifenoli, a determinate dosi, potrebbero ritardare o prevenire l'insorgenza di MetS attraverso:

- Diminuzione del peso corporeo negli obesi (Marranzano 2018).
- Diminuzione della pressione sanguigna (BP) (Rostami 2015).
- Diminuzione del glucosio nel sangue nel diabete tipo II con riduzione della resistenza all'insulina (G. Costabile 2019).
- Miglioramento del metabolismo lipidico anormale (riduzione del colesterolo totale med LDL, aumento del colesterolo HDL) (L.Xie, 2017).



EFFETTI ANTIOSSIDANTI DEI POLIFENOLI NELLA MetS

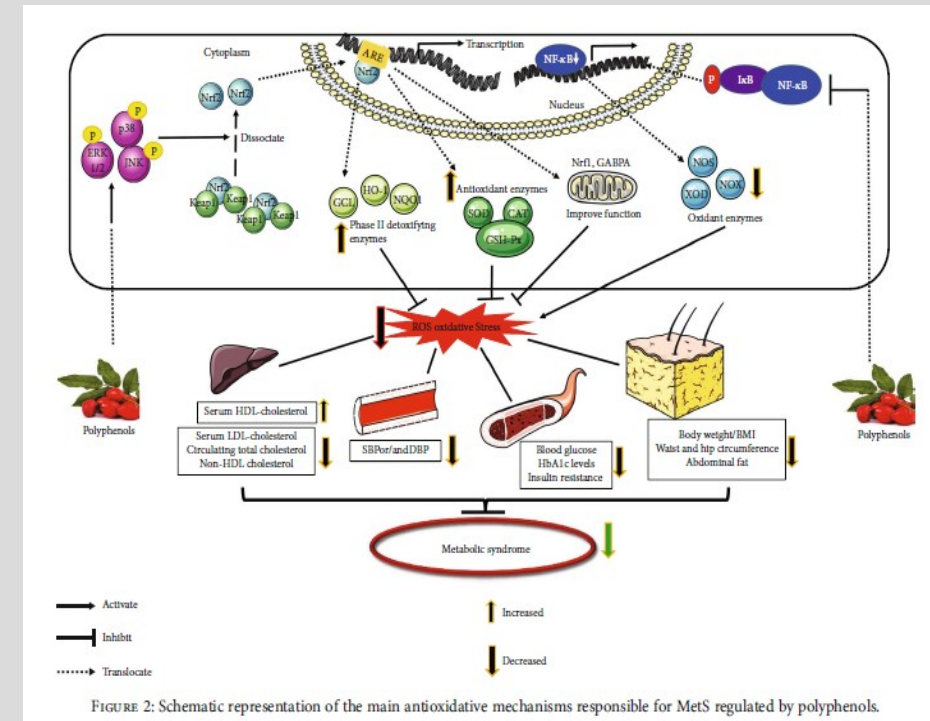
Gli effetti protettivi dei polifenoli nella MetS (studiati su cellule umane o su modelli animali) sono correlati alle loro proprietà antiossidanti, grazie alle quali viene limitato il danno indotto da specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Le proprietà antiossidanti dipendono dalla natura chimica dei gruppi funzionali legati alla struttura nucleare:

In primo luogo il numero di residui idrossilici, ma anche la presenza di O-metilazione, doppio legame in 2-3, oxo in 4, grado di polimerizzazione, pH.

Meccanismi molecolari dell'attività antiossidante dei polifenoli:

- Regolazione della via del segnale antiossidante
- Induzione di enzimi antiossidanti
- Inibizione degli enzimi ossidanti
- Ripristino della funzione mitocondriale.



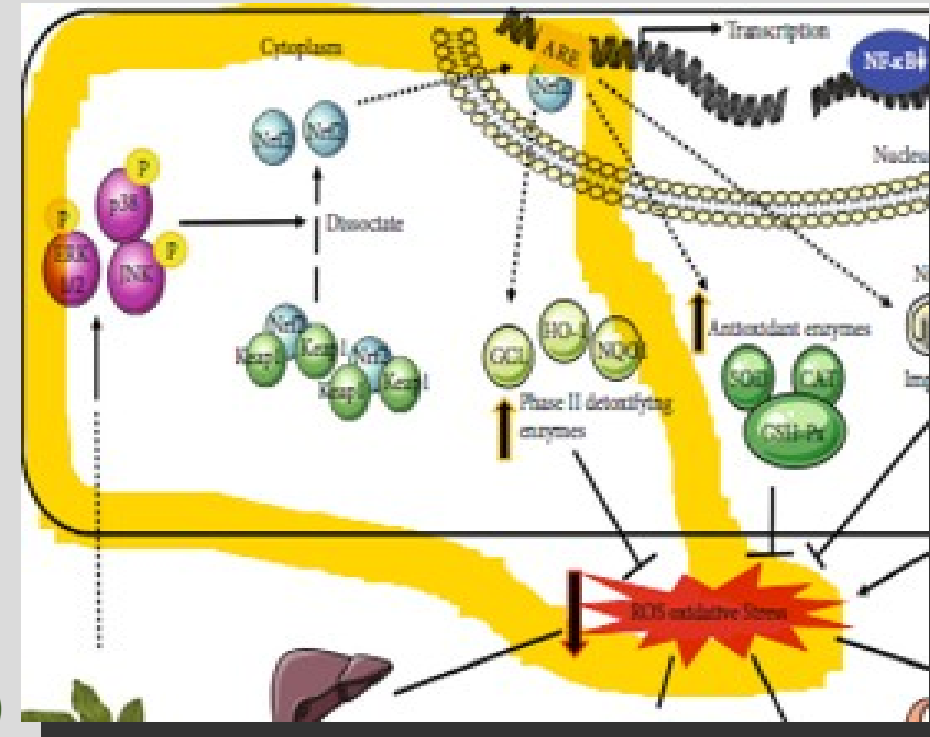
EFFETTI ANTIOSSIDANTI DEI POLIFENOLI SULLA MetS – Regolazione del segnale antiossidante

Il Fattore di trascrizione eritroide 2-simile 2(Nrf2) regola l'espressione di geni che codificano enzimi antiossidanti e disintossicanti (Hyung e al., 2016). I Polifenoli possono favorire la traslocazione nucleare di Nrf2 facendolo distaccare dalla proteina citoplasmatica KEAP1.

Ad es., nello stress ossidativo da idroperossido di terz-butile, i polifenoli del fiore *Nymphaea nouchali* favoriscono la sintesi di eme ossigenasi-1 (enzima che degrada il gruppo eme con produzione di un potente antiossidante, la biliverdina reduttasi): il processo di distacco di Nrf2 da Keap1 si accompagna alla fosforilazione-inattivazione di MAP chinasi come p38K e ERK (Loboda 2016, Bajpai 2018).

Altre ipotesi circa i meccanismi di sovraregolazione della traslocazione nucleare di Nrf2 sono:

- Aumento dei livelli cellulari di Nrf2 (Alam e al., 2017)
- Soppressione del turnover proteosomiale di Nrf2 (Tanigawa e al., 2007)
- Riduzione della sintesi di Keap1 (Alam e al., 2017)
- Aumentata degradazione di Keap1 (Chen e al., 2017).



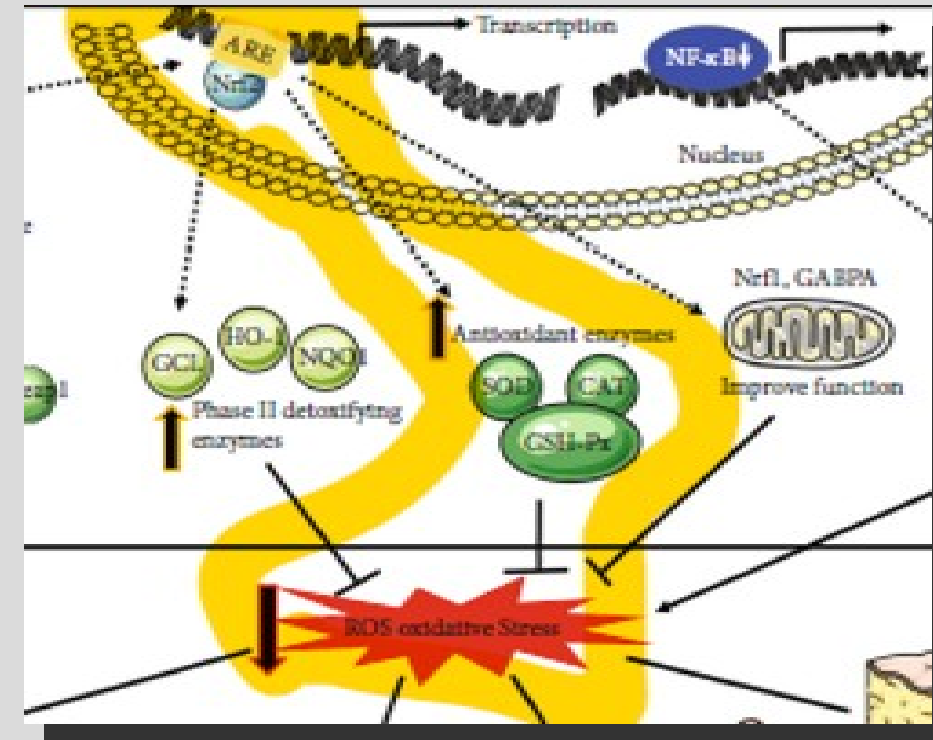
EFFETTI ANTIOSSIDANTI DEI POLIFENOLI SULLA MetS – Induzione di enzimi antiossidanti

I ROS prodotti nella cellula sono degradati da un sistema enzimatico antiossidante costituito da 3 enzimi:

- Superossidodismutasi (SOD): trasforma il superossido in acqua ossigenata;
- Acqua ossigenata viene degradata dagli altri 2 enzimi, la Catalasi (CAT) e la Glutazione perossidasi (GSH-Px).

I **polifenoli possono potenziare** l'azione di questo sistema enzimatico:

- Un supplemento di antociani sovraregola l'espressione di SOD e GSH-Px (Song e al., 2018);
- Il Resveratrolo alla dose di 1 mg/Kg di peso aumenta l'attività di SOD di 1,4 volte, di GSH-Px di 1,5 volte e di CAT di 1,3 volte rispetto al gruppo di controllo (H. Liu e al., 2014);
- Tutti i flavonoidi hanno mostrato attività antiossidante ma i flavonoidi con il catecolo nell'anello B hanno effetti antiossidanti sinergici con il glutazione ad eccezione di quelli con il gruppo OH in C6 (come quercetina, catechina, fisetina, luteolina-7-O-glucoside, taxifolina) (Pereira e al., 2013).

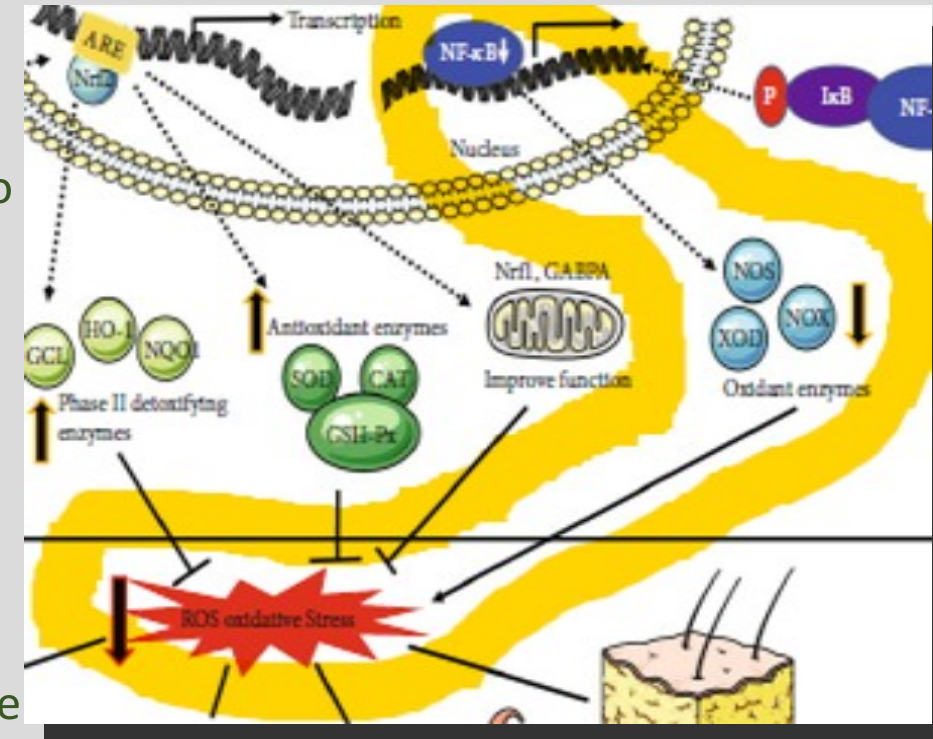


EFFETTI ANTIOSSIDANTI DEI POLIFENOLI SULLA MetS – Inibizione di enzimi ossidanti

Gli enzimi ossidanti sono NADP ossidasi (NOX), Xantina ossidasi (XOD), Ossido nitrico sintasi (NAS), Ciclossigenasi (COX), Lipossigenasi (LOX). Essi possono generare ROS come l'anione superossido (Salazar, 2018).

I **polifenoli possono inibire** l'azione di questi sistemi enzimatici:

- Il **Resveratrolo** inibisce nei fibroblasti umani la traslocazione nucleare del fattore NF-κB impedendone l'interazione con vari geni connessi allo stress ossidativo (M.H. Tsai e al., 2017) e nei neutrofili umani l'attivazione della NOX e quindi la produzione di ROS (H.T. Hsu e al., 2018); è in grado, inoltre, di inibire l'attivazione di NAS e la formazione di ossido nitrico nei macrofagi (R. Nosal e al., 2014).
- Gli **antociani** inibiscono la quantità e l'attività di XOD (X. Qian, 2019).
- Estratti di ciliegia, contenenti **acidi idrossicinnamici e flavonoidi**, inibiscono il sistema XO (N. Acero e al., 2019).
- Gli **acidi fenolici** inibiscono l'attività di XOD secondo il seguente ordine di potenza: acido sinapico > acido ferulico > acido siringico > acido cumarico > acido clorogenico > acido caffeico (L. Lin al., 2018).
- La **quercetina** riduce la produzione di ossido nitrico sottoregolando la via di segnalazione NF-κB (A.A. Qureshi al., 2011)

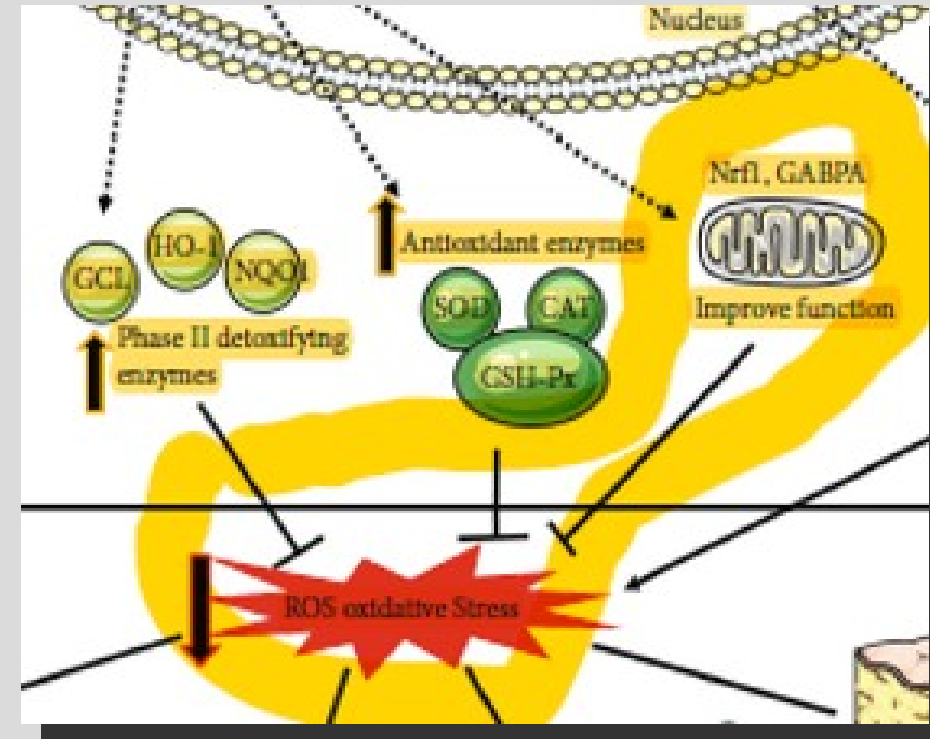


EFFETTI ANTIOSSIDANTI DEI POLIFENOLI SULLA MetS – Ripristino della funzione mitocondriale

I mitocondri svolgono un ruolo fondamentale nella produzione di energia nella cellula, ma i mitocondri danneggiati possono produrre ROS, in particolare anione superossido e acqua ossigenata, i quali depolarizzano la membrana mitocondriale interna e alterano la fosforilazione ossidativa, danneggiando quindi la cellula.

I polifenoli possono svolgere azione protettiva sui mitocondri e ciò può rappresentare un promettente futuro bersaglio terapeutico:

- La **Catechina** favorisce la respirazione mitocondriale e la sintesi di ATP tramite la traslocazione nucleare di Nrf2 che sovraesprime il fattore di respirazione nucleare Nrf1 e GABPA (T.J. Rowley al., 2017); - La **Epicatechina** stabilizza le membrane mitocondriali e le protegge dal danno indotto da un eccesso di calcio perché ne riduce l'ingresso nei mitocondri (K.G. Yamazaki e al., 2014); - - Il **Resveratrolo** è in grado di proteggere i mitocondri, di migliorare la funzione mitocondriale, di aumentare la produzione di ATP e di aumentare la capacità antiossidante, ma questo solo a basse concentrazioni (< 50 microM) mentre a concentrazioni > 50 microM il Resveratrolo altera l'omeostasi del calcio cellulare ed il potenziale di membrana mitocondriale con conseguente morte cellulare (C. Madreiter e al., 2017; N.Fourny e al., 2019).



SFIDE E DIREZIONI FUTURE

I polifenoli hanno diverse attività biologiche ma l'attività antiossidante è quella più importante alla base del loro effetto protettivo nei confronti della MetS e della loro utilità come **trattamento dietetico preventivo**.

Sono tuttavia necessari ulteriori studi riguardo ad un eventuale **uso terapeutico farmacologico**.

PROBLEMI:

- 1) La biodisponibilità varia dagli animali all'uomo per cui ad es. per il resveratrolo non ancora si conosce il dosaggio corretto da usare nell'uomo, visto che dosi più o meno simili danno poi livelli plasmatici da 2-23 volte più alti nell'uomo (D. Del Rio e al., 2013);
- 2) Molto spesso non esiste per i polifenoli una relazione dose-risposta lineare (X.W. Li e al., 2018);
- 3) Il processo di estrazione dei polifenoli per usarli come integratori o come farmaci potrebbe alterarne la loro attività;
- 4) Negli alimenti esiste una miscela di polifenoli, ognuno con le proprie caratteristiche diverse per cui è difficile confrontare gli effetti di singoli integratori polifenolici e alimenti ricchi di polifenoli;
- 5) E' necessario determinare le dosi sicure dei polifenoli perché sono riportati effetti collaterali quali genotossicità, danno alla tiroide, disturbi ormonali, attività antinutrizionale e interazione con altri farmaci.

RIASSUNTO ESTESO

Nell'articolo sono stati esaminati diversi punti, dalle classificazioni alle strutture chimiche fino ad arrivare ai ruoli potenziali dei vari tipi di polifenoli nei disturbi metabolici. I polifenoli sono vari tipi di sostanze fitochimiche, classificate come flavonoidi e non flavonoidi. È stato visto che i composti polifenolici possono avere numerose bioattività e potenziali benefici per la salute sia in vivo che in vitro: infatti, si è visto che i polifenoli possono migliorare in modo significativo l'obesità, l'ipertensione, la dislipidemia e l'iperglicemia. Questi fattori insieme determinano la MetS e i polifenoli con le loro varie attività biologiche, non solo antiossidanti, sono diventati gradualmente parte integrante del trattamento preventivo dietetico di quest'ultima. I diversi studi clinici compiuti hanno dimostrato che la somministrazione di polifenoli nei soggetti diabetici, ipertesi, obesi e dislipidemici ha portato molti risultati positivi mostrandone il loro effetto benefico, ma talvolta anche risultati controversi. Tutto ciò indica che urgono altri studi per comprendere al meglio i loro effetti e quali meccanismi siano implicati in queste diverse manifestazioni della sindrome metabolica. Per quanto riguarda l'attività antiossidante, i polifenoli si sono dimostrati efficaci, grazie alle loro caratteristiche strutturali, nel contrastare lo stress ossidativo. I meccanismi con cui attuano l'attività antiossidante sono prevalentemente regolazioni delle vie del segnale antiossidante, l'induzione di enzimi antiossidanti, l'inibizione degli enzimi ossidanti e il ripristino della funzione mitocondriale. Tuttavia, esistono ancora varie sfide e sono ardue. Bisognerà migliorare la biodisponibilità dei polifenoli per promuoverne l'efficacia e occorrerà prestare attenzione alla perdita di attività e alla degradazione dei polifenoli durante i processi di estrazione. Inoltre bisognerà scoprire la relazione dose-risposta tra polifenoli e malattie che è ancora in parte sconosciuta ed i possibili effetti collaterali: tutto ciò indica che sono necessari ulteriori studi per fornire standard ragionevoli o dosi critiche per l'assunzione giornaliera terapeutica di polifenoli.

GRAZIE PER L' ATTENZIONE