

# Effetti dell'olio essenziale di bergamotto e delle sue frazioni estrattive sulla proliferazione di cellule di neuroblastoma umano SH-SY5Y

S. Cirimi<sup>1</sup>, N. Ferlazzo<sup>1</sup>, E. Trapasso<sup>1</sup>, G.E. Lombardo<sup>1</sup>, P.L. Minciullo<sup>2</sup>, S. Gangemi<sup>2</sup>, G. Calapai<sup>2</sup>, M. Navarra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco e dei Prodotti per la Salute, Messina

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Messina

L'olio essenziale di bergamotto (BEO) che si ottiene per spremitura a freddo delle bucce dei frutti del Citrus bergamia è ampiamente utilizzato per la preparazione dei profumi, ma anche come aromatizzante di cibi e bevande ed in aromaterapia. Inoltre, risultati sperimentali ne hanno documentato le proprietà ansiolitiche, analgesiche e neuroprotettive in modelli sia in vitro che in vivo.

Scopo del nostro studio è stato quello di determinare i meccanismi molecolari responsabili degli effetti citotossici ed antiproliferativi del BEO in una linea cellulare di neuroblastoma umano, le SH-SY5Y, identificando i composti principalmente responsabili dell'effetto inibitorio sulla crescita cellulare. A tale scopo sono state testate cinque frazioni estrattive di BEO (BEOs) che differiscono tra loro nella composizione chimica.

I nostri dati mostrano che il trattamento con BEO, BEO privo di furocumarine e BEO privo di terpeni riduce la proliferazione delle cellule SH-SY5Y in maniera tempo- e concentrazione-dipendente. L'inibizione della crescita cellulare è dovuto ad un effetto citotossico correlato sia all'apoptosi che alla necrosi. L'analisi citofluorimetrica ha anche evidenziato la capacità dei BEOs, di alterare la progressione del ciclo cellulare, inducendone un arresto nella fase G0/G1, accompagnato da una riduzione della popolazione cellulare in fase G2/M. Esperimenti di Western blotting hanno mostrato che il trattamento delle cellule con i BEOs determina un aumento dell'espressione delle proteine pro-apoptotiche Bax e p53, riducendone quella di proteina anti-apoptotica come Bcl2. Infine, i BEOs inibiscono la fosforilazione di p38 ed ERK1/2, suggerendo un coinvolgimento delle MAPKs nell'apoptosi indotta dai BEOs.

Poiché lo stress ossidativo svolge un ruolo fondamentale nei processi di morte cellulare, abbiamo valutato anche gli effetti dei BEOs sulla produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) intracellulari e sul potenziale di membrana mitocondriale. L'esposizione delle cellule SH-SY5Y ad elevate concentrazioni di BEOs determina un aumento dei ROS e una riduzione del potenziale di membrana mitocondriale, evidenziandone, quindi, una capacità pro-ossidante concentrazione-dipendente. Infine, abbiamo identificato la Bergamottina e il 5-geranilossi-7-metossicumarina quali molecole principalmente responsabili dell'effetto antiproliferativo e citotossico dei BEOs.

I risultati del nostro studio forniscono nuove conoscenze sul profilo farmaco-tossicologico del BEO che potrebbero essere sfruttate nell'ambito di una strategia farmacologica multitarget in ambito oncologico.