

I fitochimici tra evidenze precliniche ed efficacia clinica: l'esempio della quercetina

G.L. Russo

Istituto di scienze dell'Alimentazione. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Avellino

Il concetto che i fitochimici possono rappresentare un efficace aiuto nella terapia di molte patologie cronico e degenerative, incluso il cancro, è profondamente radicato nella popolazione. Tale convinzione deriva spesso dall'osservazione che tali composti bioattivi agiscono da potenti e/o potenziali antiossidanti naturali. In una recente pubblicazione del nostro gruppo di ricerca si è voluto affrontare criticamente questo aspetto mettendo in evidenza le contraddizioni del settore soprattutto legate ai diversi risultati ottenuti nei *trials* clinici rispetto agli studi preclinici (principalmente linee cellule e modelli murini). L'altro importante motivo che contribuisce a generare dati conflittuali è la mancanza, in molti studi, di una chiara distinzione tra effetti dei fitochimici nella prevenzione primaria in soggetti a rischio, quando la patologia è probabile ma non ancora presente, rispetto alla loro somministrazione in terapia, quando la malattia si è manifestata. Dall'analisi critica della letteratura è emersa la necessità di rivedere i modelli preclinici utilizzati selezionandoli e/o disegnandoli al fine di fornire risposte specifiche in termini di possibile efficacia clinica (1). Un buon esempio deriva dal potenziale uso della quercetina nella leucemia linfatica cronica (LLC). La quercetina è il polifenolo (classe flavonoidi, sottoclasse flavonoli) più abbondante nella nostra dieta ed in grado di modulare diversi *hallmarks* del cancro, incluso la resistenza all'apoptosi. Precedenti studi del nostro gruppo di ricerca hanno dimostrato la capacità della quercetina di sensibilizzare in maniera sinergica diverse linee cellulari e cellule leucemiche isolate da pazienti affetti da LLC ad agenti pro-apoptotici (ad es. induttori dei *death receptors* CD95 e TRAIL) o farmaci chemioterapici (fludarabina, ABT-737, altri BH3-mimetici). Questo effetto è mediato dai cambiamenti nell'espressione di Mcl-1, una proteina anti-apoptotica appartenente alla famiglia Bcl-2, la cui espressione ed attività sono state associate alla resistenza apoptotica nella LLC. Utilizzando la nuova linea cellulare HG3 derivata da cellule leucemiche immortalate con il virus Epstein-Barr, si è dimostrato che l'associazione tra il farmaco ABT-737 e la quercetina attiva in maniera sinergica l'apoptosi attraverso l'inibizione della via di segnale PI₃K/Akt. Inoltre, è stato identificato il bersaglio diretto e primario della quercetina, la chinasi CK2, la cui attività è inibita dopo pochi secondi dall'aggiunta alle cellule del flavonoide. Considerando il rapido assorbimento della quercetina e la bassa tossicità linfocitaria, è giustificata la progettazione di studi clinici mirati a dimostrare l'uso potenziale della molecola nella chemioterapia adiuvante contro la LLC.

1 Russo GL, Tedesco I, Spagnuolo C, Russo M. Antioxidant polyphenols in cancer treatment: Friend, foe or foil? *Semin Cancer Biol.* 2017;46:1-13