

***In vitro* effects of bioactive extracts of local Italian cultivars: from molecular mechanisms to potential nutraceutical applications for consumers' well-being**

I fitochimici sono composti non-nutrizionali, naturalmente presenti in alimenti e bevande, che esercitano effetti benefici sulla salute umana. La presente Tesi di Dottorato valuta le proprietà biologiche di estratti bioattivi preparati da cultivar/prodotti italiani su diversi modelli *in vitro* in relazione alla loro capacità di migliorare le condizioni di stress ossidativo, spesso associato con la comparsa di patologie degenerative, come il cancro e processi neurodegenerativi.

Le due classi di biomolecole indagate, polifenoli e carotenoidi, sono largamente presenti nei tre diversi alimenti studiati, tra cui vino rosso, bacche di sambuco e zucca. I risultati ottenuti suggeriscono l'esistenza di nuovi meccanismi innescati dai polifenoli del vino rosso e risultanti nella conseguente protezione degli eritrociti da specie ossidanti del plasma. Questi composti sono in grado di aumentare le difese antiossidanti degli eritrociti attivando il sistema Membrane Plasma Redox. Inoltre, abbiamo ipotizzato che i polifenoli del vino rosso (73 µg/ml di acido gallico equivalenti) innescano un lieve, ma significativo aumento di specie reattive dell'ossigeno intracellulare, che induce una risposta adattativa cellulare, che, a sua volta, aumenta le difese antiossidanti negli eritrociti. Questo aspetto evidenzia il ruolo preventivo dei polifenoli, che, attraverso questo meccanismo di adattamento cellulare contro lo stress ossidativo, può prevenire l'insorgenza di malattie degenerative dipendenti dall'età relative al danno ossidativo, compresa la neurodegenerazione. Infatti, il presente lavoro si è focalizzato anche su un modello neurodegenerativo *in vitro* al fine di studiare il ruolo protettivo di un estratto polifenolico di bacche di *Sambucus nigra* contro il danno ossidativo indotto da agenti neurotossici. E' stato dimostrato che l'efficacia dell'estratto polifenolico di *S. nigra* (500 µg/ml, w/v) nel proteggere efficacemente le cellule neuronali da apoptosi è probabilmente legata alla sua capacità di modulare la risposta antiossidante. I dati ottenuti forniscono una prima indicazione per futuri studi clinici rivolti a dimostrare il ruolo preventivo di questi estratti naturali contro le condizioni degenerative. Infine, una diversa classe di composti antiossidanti, i carotenoidi presenti in *Cucurbita moschata*, hanno mostrato un effetto funzionale sulla proliferazione di linee cellulari

maligne. Il meccanismo di azione di un estratto arricchito in carotenoidi (200-400 µg/ml) è stato studiato su due linee di cellule maligne, Caco-2 e SAOs, derivate rispettivamente da un adenocarcinoma del colon e un osteosarcoma. I risultati ottenuti hanno indicato che i carotenoidi della zucca non inducono la morte delle cellule tumorali, ma rallentano la loro proliferazione. Questo effetto è stato associato ad un'alterazione del metabolismo energetico cellulare che porta a un decremento della concentrazione intracellulare di ATP e all'attivazione dell'autofagia. Probabilmente, l'autofagia di tipo “non-protettivo” che si attiva dopo trattamento con i carotenoidi, induce differenziamento cellulare nelle cellule maligne, una possibilità che merita ulteriori indagini.