

NUTRACEUTICA E MODULAZIONE FIOIOLOGICA DELL'OSSIGENO: CELLFOOD: DALLA RICERCA DI BASE ALLA PRATICA CLINICA

Serena Benedetti (a), Francesco Palma (a), Barbara Nuvoli (b), Rossella Galati (b).

(a) Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Sezione di Biochimica e Biotecnologie, Università degli Studi di Urbino "Carlo Bo"; (b) UOSD "Modelli Preclinici e Nuovi Agenti Terapeutici", IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma.

Relatore: Dott.ssa Serena Benedetti

L'attività antiossidante e antitumorale dell'integratore CELLFOOD™ (CF) è stata documentata negli ultimi anni da diverse evidenze sperimentali sia *in vitro* che *in vivo*.

I primi studi *in vitro* hanno dimostrato che CF ha una elevata capacità antiossidante ed è in grado di proteggere sia le biomolecole (glutazione e DNA) che le cellule (eritrociti e linfociti) dal danno ossidativo indotto dai ROS (specie reattive dell'ossigeno) [1]. Allo stesso tempo, studi su cellule endoteliali in coltura hanno evidenziato che CF permette di aumentare il consumo di ossigeno e la produzione di ATP, promuovendo in questo modo l'attività ossidativa mitocondriale [2]. Complessivamente, CF è dunque in grado di modulare l'ossigeno a livello cellulare, permettendo di trarre tutti i possibili benefici dall'ossigenazione cellulare senza intercorrere nei processi ossidativi ad essa legati.

Tali evidenze *in vitro* sono state confermate anche da alcuni studi *in vivo*. La supplementazione con CF si è infatti dimostrata efficace nel ridurre i livelli sierici di ROS in soggetti a rischio di stress ossidativo quali atleti, fumatori e sovrappeso [3]. In pazienti con osteopenia, la somministrazione di CF ha permesso di ridurre in maniera significativa i livelli sierici delle lipoproteine ossidate, coinvolte nell'insorgenza della placca ateromatosa [4]. Analogamente, in pazienti con malattie neurodegenerative, il trattamento con CF ha ridotto significativamente i livelli sierici di ROS con concomitante aumento della capacità antiossidante plasmatica e dei livelli di glutazione [5].

L'elevata azione antiossidante di CF e la sua capacità di promuovere l'attività ossidativa mitocondriale potrebbero essere alla base anche dei benefici clinici osservati sia in pazienti con fibromialgia che in atleti professionisti. Nei pazienti fibromialgici il trattamento con CF attenua infatti in maniera significativa la sintomatologia dolorosa, la debolezza muscolare, la stanchezza al risveglio e in generale i disturbi associati alla riduzione del tono dell'umore [6]. In maratoneti e ciclisti professionisti, CF aumenta la disponibilità di ossigeno con miglioramento delle prestazioni cardio-respiratorie e delle performance fisiche, con benefici anche nel processo di adattamento durante il periodo di allenamento [7].

Ulteriori studi *in vitro* hanno dimostrato che CF possiede anche una efficace azione antiproliferativa nei confronti di numerose cellule tumorali in coltura quali cellule leucemiche e cellule di mesotelioma, melanoma, carcinoma del colon, polmone, vescica e mammella. Si è osservato infatti che CF induce morte cellulare per apoptosi attraverso due meccanismi principali: da una parte altera il metabolismo glicolitico cellulare riducendo l'espressione del fattore ipossico HIF-1 α e del recettore di membrana per il glucosio GLUT-1 [8]; dall'altra, agisce sui meccanismi di sopravvivenza della cellula tumorale riducendo l'espressione di fattori chiave quali Akt, Bcl-2 e c-myc e favorendo l'espressione di regolatori del ciclo cellulare quali p53, p21 e p27 [9].

A conferma di quanto osservato *in vitro*, recenti studi *in vivo* su modelli animali (dati in fase di pubblicazione) hanno evidenziato che il pre-trattamento con CF previene la formazione della massa tumorale nel 70% dei topi ai quali sono state iniettate cellule tumorigeniche di mesotelioma. Allo stesso tempo, la somministrazione di CF a topi con mesotelioma migliora l'effetto della radioterapia anche in combinazione con il trattamento chemioterapico (cisplatino + pemetrexed), riducendo l'espressione del fattore ipossico HIF-1 α .

In conclusione, gli studi scientifici fino ad oggi effettuati suggeriscono che CF può essere un valido coadiuvante nella prevenzione e nel trattamento di varie condizioni fisiologiche e patologiche legate allo stress ossidativo, dall'invecchiamento cellulare alla neurodegenerazione e al cancro. Grazie infatti alle sue proprietà antiossidanti, ossigenanti e pro-apoptotiche, CF potrebbe essere un buon candidato nella prevenzione oncologica e apportare importanti benefici clinici in associazione con la terapia antineoplastica standard.

Bibliografia

- [1] Benedetti S, et al. The antioxidant protection of Cellfood against oxidative damage in vitro. *Food Chem Toxicol* 2011, 49: 2292-2298.
- [2] Ferrero E, et al. Cellfood™ improves respiratory metabolism of endothelial cells and inhibits hypoxia-induced reactive oxygen species (ROS) generation. *J Physiol Pharmacol* 2011, 62: 287-293.
- [3] Coyle M. Free radical clinical study by laboratory tests. NuScience Corporation. Health products update. 2004.
- [4] Vigna L, et al. Valutazione degli effetti di una supplementazione naturale (Cellfood® Silica Plus gocce) sullo stato metabolico-nutrizionale-ossidativo di donne osteopeniche: studio pilota. *Progress in Nutrition* 2013, 15: 163-174.
- [5] Fulgenzi A, et al. Improvement of oxidative and metabolic parameters by Cellfood administration in patients affected by neurodegenerative diseases on chelation treatment. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 281510.
- [6] Nieddu ME, et al. Efficacy of Cellfood's therapy (deutrosulfazyme) in fibromyalgia. *Reumatismo* 2007, 59: 316-321.
- [7] Milic R, Djordjevic S: Cycling performance and Cellfood. 2009 In: Loland S, Bø K, Fasting K, Hallén J, Ommundsen Y, Roberts G, Tsolakidis E (Eds.) *Book of Abstracts of the 14th Annual Congress of the European College of Sport Science*. Gamlebyen Grafiske AS, Oslo, p. 230.
- [8] Catalani S, et al. Metabolism modifications and apoptosis induction after Cellfood™ administration to leukemia cell lines. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 63.
- [9] Nuvoli B, et al. CELLFOOD™ induces apoptosis in human mesothelioma and colorectal cancer cells by modulating p53, c-myc and pAkt signaling pathways. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 5: 24.