

## La nutraceutica per la sindrome di Down: bersagli molecolari, effetto sul metabolismo energetico mitocondriale e implicazioni terapeutiche di polifenoli vegetali

Rosa Anna Vacca<sup>1</sup>, Daniela Valenti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Biomembrane, Bioenergetica e Biotecnologie Molecolari, CNR, Bari

Un'alterata espressione dei geni localizzati sul cromosoma 21 ed una conseguente disfunzionalità di specifiche vie di segnalazione cellulare portano nella sindrome di Down (sdD) ad uno sbilanciamento dell'equilibrio ossido-riduttivo, ad una ridotta funzionalità mitocondriale associata ad un deficit bioenergetico con una conseguente alterata neurogenesi e neuroplasticità [1,2]. Queste alterazioni svolgono un ruolo decisivo nelle problematiche di tipo cognitivo, comportamentale e neuropsicologico, caratteristiche di questa sindrome [1].

Non esistono attualmente terapie per migliorare il deficit intellettuale e contrastare il decadimento cognitivo ed invecchiamento precoce nella sindrome di Down.

I principi attivi naturali sono una fonte preziosa per l'individuazione di nuovi farmaci. In particolare i polifenoli di origine vegetale sono interessanti per la loro azione "multi-targets" che comprende vie metaboliche alterate in sindrome di Down, le vie di segnalazione che regolano le funzioni mitocondriali, il metabolismo dell'omocisteina/acido folico e la trasmissione GABAergica [3].

Il nostro gruppo di ricerca ha fornito numerose evidenze sperimentali, sia *in vitro* che *in vivo* dell'efficacia multifunzionale dell'epigallo catechina-3-gallato (EGCG), polifenolo del tè verde, incoraggiando il suo utilizzo terapeutico nella sindrome di Down. Abbiamo dimostrato l'efficacia dell'EGCG, nel contrastare stress ossidativo e disfunzioni mitocondriali in fibroblasti con trisomia 21 e nel ripristinare -senza effetti collaterali- alterazioni critiche della sindrome [4] anche quando somministrato ad un bambino di 10 anni [5]. L'EGCG è, inoltre, un inibitore specifico dell'attività di una proteina chinasi DYRK1A, codificata dal cromosoma 21 e deregolata in sdD, coinvolta nello sviluppo del cervello e nel controllo della plasticità neuronale [6].

In un altro studio abbiamo dimostrato l'efficacia di un altro polifenolo, il trans-resveratrolo, nel contrastare il grave deficit funzionale dei mitocondri e migliorare sensibilmente la neurogenesi adulta ippocampale in un modello murino di sindrome di Down, suggerendo che oltre all'EGCG, anche il resveratrolo potrebbe avere una potenziale azione benefica per il trattamento di alcune manifestazioni cliniche in sdD [7]. Il trans-resveratrolo (3,5,4' – triidrossistilbene) è un composto polifenolico naturale che si trova in una grande varietà di frutti rossi, prevalentemente nella buccia dell'uva rossa, induce l'espressione di geni coinvolti nella biogenesi mitocondriale, la fosforilazione ossidativa e agisce anche come modulatore dei sistemi antiossidanti cellulari attraverso il controllo di vie di segnalazione cellulare [3].

È in fase di organizzazione uno studio clinico di fase I che prevede di accertare l'innocuità dei due polifenoli in soggetti con sindrome di Down, somministrati in dosi già testate sull'uomo per integrazione alimentare, e stimarne l'efficacia su parametri di funzionalità mitocondriale, stress ossidativo, infiammazione e cognitivo-comportamentali, per un intervento farmacologico precoce e naturale in sindrome di Down.

### Referenze

1. Valenti D, de Bari, L, De Filippis B, Henrion-Caude A and Vacca RA. Mitochondrial dysfunction as a central actor in intellectual disability-related diseases: an overview of Down syndrome, autism, Fragile X and Rett syndrome. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; 46:202-217.
2. Valenti D, Braidy N, De Rasmio D, Signorile A, Rossi L, Atanasov AG, Volpicella M, Henrion-Caude A, Nabavi SM and Vacca RA. Mitochondria as pharmacological targets in Down syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2018; 114:69-83.

3. Vacca RA, Valenti D, Caccamese S, Daglia M, Braidi N and Nabavi SM. Plant polyphenols as natural drugs for the management of Down syndrome and related disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 71:865-877.
4. Valenti D, De Rasmio D, Signorile A, Rossi L, de Bari L, Scala I, Granese B, Papa S and Vacca RA. Epigallocatechin-3-gallate prevents oxidative phosphorylation deficit and promotes mitochondrial biogenesis in human cells from subjects with Down's syndrome. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2013; 1832: 542-552.
5. Vacca RA and Valenti D. Green tea EGCG plus fish oil omega-3 dietary supplements rescue mitochondrial dysfunctions and are safe in a Down's syndrome child. *Clin. Nutr.* 2015; 34: 783-784.
6. De la Torre R, De Sola S, Pons M, Duchon A, de Lagran MM, Farré M, Fitó M, Benejam B, Langohr K, Rodriguez J, Pujadas M, Bizot JC, Cuenca A, Janel N, Catuara S, Covas MI, Blehaut H, Herault Y, Delabar JM and Dierssen M. Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014; 58: 278-288.
7. Valenti D, de Bari L, de Rasmio D, Signorile A, Henrion-Caude A, Contestabile A and Vacca RA. The polyphenols resveratrol and epigallocatechin-3-gallate restore the severe impairment of mitochondria in hippocampal progenitor cells from a Down syndrome mouse model. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2016; 1862: 1093-1104.