

Sono più di cinquemila le pubblicazioni su questo antiossidante naturale contenuto negli acini e nel graso in bassi dosaggi

# Il resveratrolo studiato in tutto il mondo

Prevenzione dei tumori: negli Usa lanciato il preparato "Forza vitale" in base agli studi di Cavalieri

PIERLUIGI GHIGGINI

IL NUMERO lo hanno calcolato pochi mesi fa, ed è impressionante: sono più di cinquemila in tutto il mondo le pubblicazioni scientifiche sul resveratrolo, l'anti ossidante contenuto nell'uva che di volta in volta viene definita "miracoloso", "anti-età", anti-invecchiamento, "elisir di lunga vita". Il professor Ercole Cavalieri, pioniere degli studi sugli anti ossidanti come baluardo contro il cancro, l'ha definito "magico" e sostiene che dovrebbe essere assunto da tutti e tutti i giorni, sin dalla più tenera età, perché può bloccare sul nascere le forme più diffuse di cancro.

Oggi i francesi sono scatenati nello sfruttamento dei polifenoli dell'uva, appunto il resveratrolo, come rivoluzionario anti-age, mentre in Spagna una sperimentazione sull'uomo ne ha accertato gli effetti positivi sulle patologie cardiovascolari. Ma l'attenzione e le attese in tutto il mondo sono concentrate sugli studi tesi a verificarne le proprietà anti-cancro: è il caso del protocollo di ricerca realizzato al Santa Maria Nuova e coordinato dal dottor Raffaele Frazzi, col quale è stata verificata la capacità del resveratrolo di bloccare il linfoma di Hodgkin. I risultati della ricerca (vedi articolo a fianco, ndr) vengono riferiti con comprensibile cautela, tuttavia le implicazioni, queste sì rivoluzionarie, sono evidenti: forse si è imboccata la strada giusta per attivare i meccanismi di autodistruzione delle cellule tumorali.

Ma tutte queste speranze hanno un fondamento solido? Una parte del mondo accademico obietta che non bastano i risultati delle ricerche sui topi o "in vitro" per essere certi degli effetti del resveratrolo e dei suoi derivati, e mancano ancora sperimentazioni sull'uomo sufficientemente ampie e lunghe per poter sciogliere le riserve. I ricercatori in prima linea ribattono che se non si fa sperimentazione sull'uomo è perché, fondamentalmente, le case farmaceutiche hanno l'interesse a promuovere non la prevenzione, ma la ricerca sui preparati per la cura dei tumori conclamati.

Sia come sia, la certezza c'è da anni, ed è arrivata per via chimica proprio con le ricerche di Ercole Cavalieri: lo scienziato di Campagnola da più di 40 anni negli Usa, all'università del Nebraska di Omaha, ha dedicato la sua vita allo studio dei meccanismi che innescano la spirale perversa dei tumori più diffusi. Con decenni di ricerche iniziate a Berkeley insieme al Nobel Melvin Calvin e portate avanti a Omaha con Eleanor Rogan, è stato il primo a dimostrare l'efficacia di sostanze come il resveratrolo e la N-acetilcisteina (in Italia è un farmaco di uso comune nelle affezioni bronchiali e delle vie respiratorie) nella prevenzione del cancro. La sua autorità è riconosciuta a livello mondiale, grazie anche innumerevoli articoli, incarichi e consulenze a livello internazionale.

La novità è che negli Usa, qualche mese fa, è stato lanciato un preparato con un nome italiano, "Forza vitale", messo a punto proprio in base alle indicazioni del professor Cavalieri.



Ercole Cavalieri e Eleanor Rogan

Si tratta di un'associazione di resveratrolo, N-acetilcisteina, vitamina D presentata con uno slogan che non lascia dubbi: "A world without cancer", un mondo senza cancro. Ovvero: "Eliminare il cancro fermandolo al primo passo".

Può sembrare un libro dei sogni, persino una pericolosa illusione, ma lo scienziato di Campagnola approdato a Omaha è certo di quello che dice. E i fatti, il moltiplicarsi degli studi, gli danno ragione. Il perché lo ha spiegato anche di recente in interviste e pubblicazioni scientifiche, tra cui un articolo su Future Medicine dedicato al controllo del metabolismo degli estrogeni come fattore decisivo per la prevenzione del cancro al seno e di altri tumori. Vanno ricordate le interviste che gli ha dedicato il Gdr nel 2011 e che hanno avuto una eco veramente non comune. Ora è impegnato nella revisione di una somma delle sue ricerche, che prevedibilmente sarà pubblicata entro l'anno, sempre negli Usa.

Secondo Cavalieri, il cancro può svilupparsi per molte vie, ma l'origine è la stessa per molti tumori, dal seno alla prostata, dai linfomi alla tiroide.

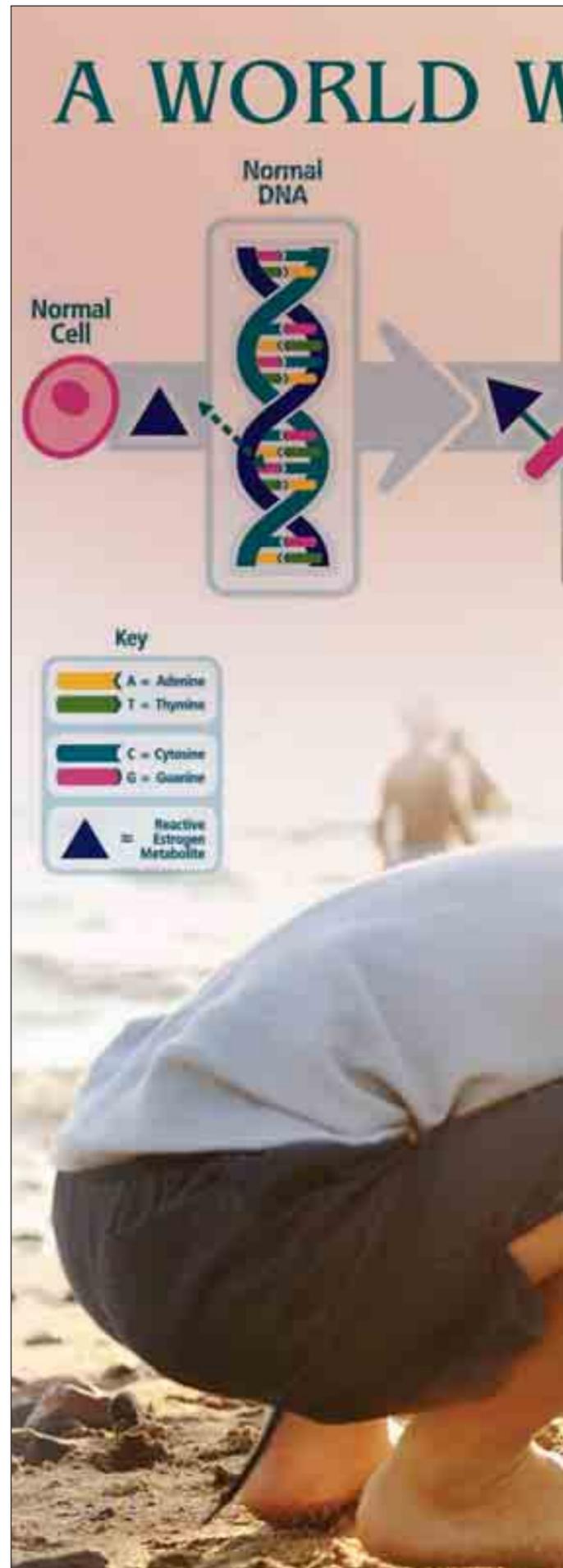
Quale? «Io e i miei collaboratori abbiamo individuato per via sperimentale l'interruttore che innescava la mutazione delle cellule in cellule cancerogene. Nel caso del cancro al seno - precisa - i risultati delle indagini chimiche sono confermati dalle osservazioni su gruppi di donne a rischio e non a rischio».

Quale scoperta ha dato una svolta alle ricerche e alla vita stessa di Cavalieri? Si tratta - ha spiegato lo scienziato al GdR - «dell'interazione fra gli estrogeni, ormoni presenti nella donna e nell'uomo, e le basi del Dna: guanina, adenina, citosina e timina. I guai arrivano

quando gli estrogeni producono troppi metaboliti e questi metaboliti reagiscono con la guanina e l'adenina: le basi escono dal Dna e lasciano un buco. A questo punto scattano i meccanismi di riparazione del codice genetico, ma in questi interventi possono avvenire degli errori: veri e propri incidenti nelle "riparazioni" a livello cellulare che provocano per lo più mutazioni silenziose, cioè che non fanno danni, ma che in una piccola parte di casi contribuiscono ad avviare il meccanismo del cancro. Ecco perché l'alterazione del metabolismo degli estrogeni, dovuta a fattori ambientali o all'invecchiamento dell'organismo, è la causa principale della degenerazione tumorale. Di questo non abbiamo più dubbi, le nostre ricerche hanno soddisfatto tutte le regole chimiche».

Di conseguenza, secondo Cavalieri, è necessario proteggere l'organismo «sin dalla più tenera età», assumendo regolarmente e in dosi sufficienti le sostanze capaci di compiere il "miracolo" di stabilizzare il metabolismo degli estrogeni, e quindi di bloccare il cancro al suo primo passo. Sostanze capaci, per così dire, di fermare il tempo: come appunto il resveratrolo.

E se grazie a Cavalieri si può parlare ragionevolmente di certezze nel campo della prevenzione (certezze che però devono ancora diventare un patrimonio e una possibilità per tutti) oggi attraverso una nuova ondata di studi - come quello sviluppato all'Arcispedale reggiano sul linfoma di Hodgkin - si è intrapresa la strada, ricca di prospettive, degli anti-ossidanti naturali come fattore di cura dei tumori. Il fatto che Reggio, i suoi cervelli, le sue strutture sanitarie e scientifiche siano in un modo o nell'altro al vertice di questa svolta mondiale nella lotta contro il cancro, è la notizia più bella che avremmo potuto dare.



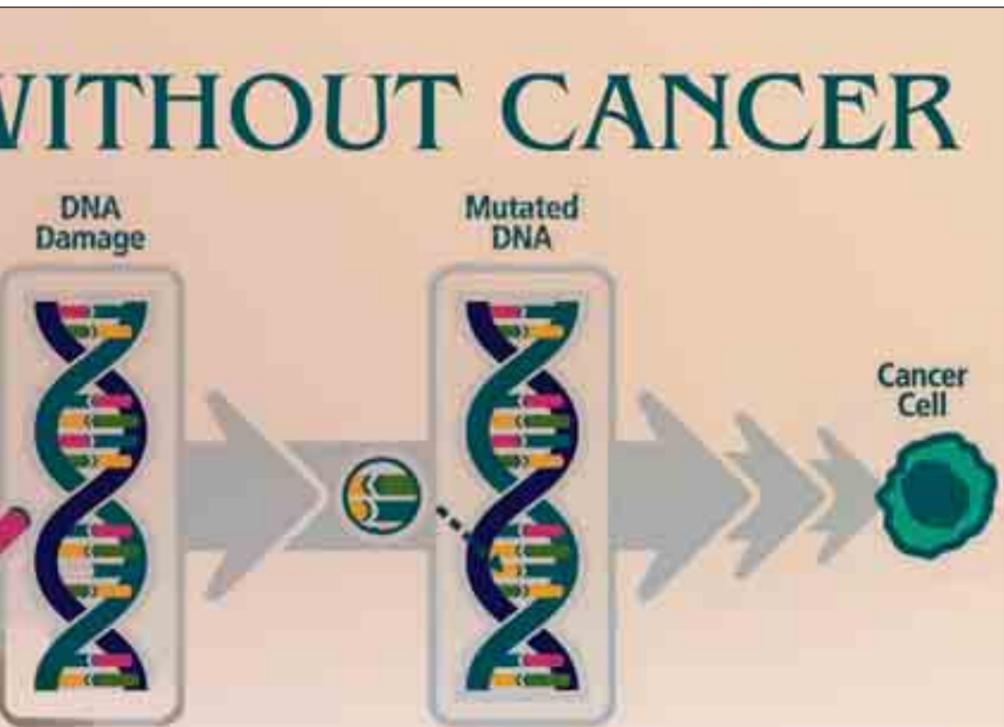
Il  
personaggio:  
la scheda

**RAFFAELE Frazzi** è nato a Firenze il 14 novembre 1973, ma vive a Reggio. Ha conseguito la Laurea in Scienze Biologiche, indirizzo biologico-molecolare (110/110 e lode) all'Università degli Studi di Parma. Sempre nella città ducale ha conseguito l'abilitazione alla professione di Biologo. Il dottor Frazzi ha una specializzazione in Biochimica e

Parla Raffaele Frazzi, ricercatore reggiano del Laboratorio di Biologia Molecolare, che ha coordinato lo studio scientifico

# Cura del cancro: nuova scoperta a Reggio

Uno studio del Santa Maria Nuova conferma: il resveratrolo utile anche contro il linfoma di Hodgkin



Raffaele Frazzi

## PIERLUIGI GHIGGINI

È IL PIU' POTENTE antiossidante naturale che si conosca (secondo alcune fonti molto più potente della vitamina E) e viene studiato in tutto il mondo per le sue molteplici proprietà, in primo luogo nella prevenzione di alcuni fra i tumori maligni più diffusi. È contenuto negli acini e nel graso dell'uva, e transita nel vino quando viene fermentato con le bucce. Ma questa non potrà mai essere una buona scusa per ubriacarsi: non basterebbe una botte al giorno per assumere una quantità sufficiente di questa sostanza.

Di certo il professor **Ercole Cavalieri**, originario di Campagna ma da oltre 40 anni negli Usa, il primo scienziato al mondo ad averne dimostrato per via chimica le potenzialità anticancro (vedere la pagina accanto,

**Le conclusioni della ricerca reggiana guidata dal dottor Raffaele Frazzi sono state pubblicate sul prestigioso International Journal of Cancer**

ndr.) considera il resveratrolo come un "elisir di lunga vita" e consiglia a tutti di assumerlo ogni giorno, naturalmente in quantità terapeutica e comunque non sotto forma di bottiglie di quello buono.

Oggi fra i centri all'avanguardia nello studio del resveratrolo e dei suoi derivati figura anche l'Arcispedale Santa Maria Nuova, grazie ai risultati di una ricerca condotta negli ultimi due anni

presso il Laboratorio di Biologia Molecolare e la Struttura di Ematologia e coordinata dal dottor **Raffaele Frazzi**. Lo studio ha permesso di scoprire come, in un modello sperimentale di linfoma di Hodgkin, il resveratrolo e i suoi derivati siano capaci di innescare il meccanismo di autodistruzione delle cellule malate. Le conclusioni sono talmente importanti da aver meritato la pubblicazione sull'*International Journal of Cancer*, rivista scientifica di prima grandezza, con un articolo firmato da Frazzi, Valli, Tamagnini, Casali, Merli del Santa Maria Nuova e da Norbert Latruffe dell'Università di Digione: è uscito l'estate scorsa

in formato elettronico e sarà pubblicato in marzo nell'edizione cartacea. Il titolo richiama appunto l'attività del resveratrolo come mediatore dell'apoptosi nelle cellule del linfoma di Hodgkin. E non è tutto: «Abbiamo abbastanza materiale - afferma Frazzi - per altri due articoli».

Raffaele Frazzi, reggiano, è un biologo di 39 anni: dopo la laurea presso l'Università degli Studi di Parma ha conseguito la Specializzazione in biochimica ed il Dottorato di ricerca in biologia e patologia molecolare. Ha svolto inoltre un post-doc presso l'Università della California, San Diego. Da anni studia i meccanismi metabolici che attivano la proliferazione incontrollata delle cellule tumorali e la loro resistenza o "non risposta" alle terapie. Dal 2008 si occupa di ricerca sui linfomi presso il Laboratorio di Biologia Molecolare dell'ASMN diretto dal dott. Bruno Casali e la Struttura di Ematologia diretta dal dott. **Francesco Merli**.

I risultati di questa ricerca non sono arrivati a caso o per un colpo di fortuna, ma hanno alle spalle anni di maturazione, compresi i periodi trascorsi da Frazzi a Digione per partecipare alla sperimentazione sulle molecole derivate dal resveratrolo: è la ragione per cui il report è firmato anche da Latruffe.

**Dottor Frazzi, qual era lo scopo del protocollo reggiano? E cosa avete dimostrato?**

Lo scopo era estendere l'indagine sulle proprietà del resveratrolo, che è un chemio preventivo di origine naturale, nei linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin, in particolare rispetto al meccanismo molecolare e ai bersagli coinvolti. Così abbiamo accertato l'attività antiproliferativa e pro-apoptotica del resveratrolo in modelli sperimentali di linfoma di Hodgkin.

**Cosa significa?**

Il resveratrolo ha dapprima bloccato il ciclo di replicazione delle cellule malate e successivamente ne ha innescato la morte programmata: un processo biologico che si chiama apoptosi.

**Si potrebbe affermare, pur con tutte le cautele del caso, che può essere efficace nella cura del cancro conclamato, e non soltanto nella prevenzione?**

Secondo me no, almeno per ora, anche perché la disponibilità reale del resveratrolo assunto attraverso gli alimenti è bassa e non è certo sufficiente a curare un tumore. Questo, almeno, è quanto dichiarato dalla comunità scientifica: non ci sono ancora studi sufficientemente strutturati,

come invece avviene per i farmaci convenzionali, che possano provare l'efficacia in questo senso.

**Come avete sviluppato la vostra ricerca?**

Abbiamo utilizzato un modello sperimentale di cellule in coltura per il contatto col resveratrolo. Poi abbiamo verificato la distribuzione di uno dei suoi bersagli molecolari anche su linfonodi di pazienti in cura. Questo bersaglio si chiama SIRT1 ed appartiene alla famiglia delle sirtuine.

**Di cosa si tratta?**

È un enzima regolatore del metabolismo, presente in modo differenziato nei linfonodi affetti da linfoma di Hodgkin piuttosto che nei tessuti linfatici sani. Nella malattia, insomma, la sirtuina si distribuisce in modo completamente diverso, localizzandosi in un'area ben specifica.

Grazie al modello sperimentale

**“Abbiamo accertato che la composizione è in grado di bloccare il proliferare delle cellule malate. È solo un primo passo, ma molto promettente”**

utilizzato, abbiamo osservato come il resveratrolo aumenti l'attività della proteina p53, che è un soppressore tumorale, innescando così il meccanismo di autodistruzione della cellula malata. Il resveratrolo attiva le contromisure dell'organismo che contrastano la proliferazione incontrollata delle cellule.

**Questo risultato è acquisito in via definitiva, oppure sono necessarie altre verifiche?**

L'informazione va sicuramente approfondita. Le nostre ricerche continuano per comprendere a fondo il meccanismo in base al quale agisce il resveratrolo. Saranno necessari anni, ma la traccia è molto promettente.

**Perché utilizzate i derivati messi a punto dall'Università di Digione?**

Perché la molecola naturale ha una bassa biodisponibilità, il nostro organismo la modifica rapidamente rendendola più idrosolubile e di conseguenza il picco ematico si esaurisce presto. I derivati rappresentano quindi un utile strumento e ci aiuteranno a migliorare le caratteristiche chemio-preventive della molecola naturale.

Chimica Clinica. Vanta un Dottorato di Ricerca in Biologia e Patologia Molecolare e si è specializzato presso la University of California San Diego (Usa), Department of Medicine and Cancer Center. Vanta una significativa esperienza nel campo della biologia molecolare e cellulare del cancro; nella immunologia molecolare.  
Autore o co-autore di 17 arti-

coli peer-reviewed e di numerose presentazioni in occasione di Convegni e Congressi. Riconoscimenti: nel 2012 è risultato vincitore del Grant Giovani Ricercatori del Ministero della Salute. Dal 2008 lavora presso l'IRCCS Arcispedale S.Maria Nuova, Struttura di Ematologia e Laboratorio di Biologia Molecolare.

