

Estratti di *Vitis vinifera* nella nutraceutica e nella cosmeceutica anti-ageing

Alma Martelli

Negli ultimi anni, prodotti contenenti estratti di *Vitis vinifera* o principi attivi da essa derivati, sono sempre più presenti nel mercato dei nutraceutici e dei cosmeceutici anti-ageing. Gli estratti di *Vitis vinifera* sono infatti caratterizzati dalla presenza di composti polifenolici come resveratrolo, viniferina, catechina, procianidine etc. che garantiscono un effetto anti-ossidante riconosciuto. La maggior parte di questi estratti deriva dalla "vinaccia", ovvero buccia e semi dell'acino dell'uva, particolarmente ricca di polifenoli in grado di contrastare l'invecchiamento. Inoltre poiché la vinaccia è un prodotto di scarto dei processi di vinificazione, il suo impiego è di particolare rilievo anche in un'ottica di economia sostenibile e nutraceutica green. Il resveratrolo è il principio attivo più conosciuto e studiato fra tutti quelli presenti negli estratti di *Vitis vinifera*, ma il suo meccanismo d'azione è stato chiarito soltanto di recente: in particolare è stato dimostrato che agisce determinando un'attivazione dell'enzima Sirt-1 fortemente coinvolto nel contrasto dei processi di invecchiamento a livello di vari tessuti. L'attivazione di Sirt-1 determina infatti effetti protettivi a livello vascolare poiché innesca una cascata di eventi che portano all'aumentata biosintesi di ossido d'azoto (NO) da parte dell'endotelio dei vasi. L'NO, come è noto, è un importantissimo gas mediatore endogeno che ha funzione sia vasodilatatoria che anti-aggregante piastrinica. La maggior biodisponibilità di NO mantiene l'omeostasi a livello vascolare arginando per es. la disfunzione endoteliale strettamente connessa con fenomeni come la cellulite e la degenerazione tissutale, anche a livello cutaneo. Resveratrolo induce una maggior biodisponibilità di NO attraverso l'attivazione di due diversi target che sono in grado di esercitare una co-attivazione reciproca: uno è il già citato Sirt-1, l'altro è la proteinchinasi AMPK. Sirt-1 è un enzima appartenente alla famiglia delle Sirtuine, enzimi anti-ossidanti, anti-ageing e fortemente coinvolti nel controllo della senescenza cellulare e dell'invecchiamento in genere; AMPK è una proteinchinasi che funziona da sensore energetico della cellula ed è coinvolta nella regolazione del metabolismo glucidico (e infatti è uno dei principali target di metformina) e nella deprivazione calorica, fenomeno quest'ultimo, che sembra avere un ruolo nell'allungamento della vita. Nei laboratori di farmacologia dell'Università di Pisa sono state valutate le capacità protettive di un estratto di vinaccia, cultivar Aglianico, denominato Taurisolo (particolarmente ricco in resveratrolo) su cellule vascolari umane sottoposte a stimolo di tipo ossidativo (H₂O₂). I risultati hanno dimostrato che l'estratto protegge la vitalità cellulare in maniera significativa e concentrazione-dipendente ($p < 0.01$) ed è anche capace di limitare l'incremento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) che si liberano a seguito di fenomeni ossidativi ($p < 0.001$). Inoltre tale estratto ha mostrato anche proprietà anti-infiammatorie, determinando inibizione significativa dell'incremento dei livelli della citochina pro-infiammatoria per eccellenza, ovvero il TNF- α , indotto attraverso stimolazione delle cellule con l'agente pro-infiammatorio lipopolisaccaride (LPS; $p < 0.001$). Il meccanismo di protezione nei confronti del danno di natura ossidativa è stato ulteriormente investigato riscontrando che tale protezione coinvolge entrambi i pathways riconosciuti come target dell'azione di resveratrolo, ovvero il pathway delle Sirtuine e quello di AMPK ($p < 0.001$). Taurisolo ha quindi mostrato proprietà protettive fondamentali per contrastare quel processo d'invecchiamento dovuto alla coesistenza di processi ossidativi ed infiammatori, denominato "oxinflammaging"¹. Tuttavia i composti polifenolici presentano grossi limiti di biodisponibilità pertanto, a seguito di assunzione orale di prodotti non adeguatamente formulati, potremmo non raggiungere concentrazioni plasmatiche in grado di indurre gli effetti osservati sperimentalmente. A tal proposito è opportuno accertarsi che i prodotti contenenti polifenoli siano il frutto di strategie tecnologico-formulative volte ad aumentarne la biodisponibilità come, per esempio, nel caso dell'estratto testato che è stato formulato attraverso la microincapsulazione in maltodestrine.

Vitis vinifera extracts in anti-ageing nutraceuticals and cosmeceuticals

During last years, *Vitis vinifera* extracts or active molecules deriving from them, had a wide spread in anti-ageing nutraceuticals and cosmeceuticals field. *Vitis vinifera* extracts are characterized by the presence of polyphenols like resveratrol, viniferin, catechin, procyanidines etc. which assure their well-known anti-oxidant effect. Most of these extracts derive from grape pomace, i.e. the skin and the seeds of grapes, which is particularly abundant in anti-ageing polyphenols. Moreover, the grape pomace is a waste product in winemaking, so its use results particularly interesting in the field of sustainable economy and green nutraceuticals. Resveratrol is the most studied compound among the *Vitis vinifera* polyphenols but only recently its mechanism of action has been clarified. From its pharmacological evaluation, emerged that it acts by the activation of the Sirt-1, an enzyme strongly involved in the contrast of ageing processes at the level of various tissues. Indeed, Sirt-1 activation induce protection of vascular system due to an increased biosynthesis of nitric oxide (NO) by the endothelium of the vessels. NO, as is known, is a very important endogenous gas-mediator that has both a vasodilatory and anti-platelet aggregation function. The greater bioavailability of NO, assures the vascular tree homeostasis by limiting the endothelial dysfunction associated to cellulite or skin degenerative processes. Resveratrol induces increase in NO bioavailability by the activation of two different targets that are able to exert mutual co-activation: one is the aforementioned Sirt-1, the other is the AMPK protein kinase. Sirt-1 is an enzyme belonging to the Sirtuins family, enzymes endowed with anti-oxidant, anti-ageing properties and strongly involved in the control of cellular senescence; AMPK is a protein kinase with role of energy sensor of the cell, it is involved in the regulation of glucose metabolism (it is one of the main targets of metformin) and in caloric deprivation, a process which seems increasingly connected with the lengthening of the life. In the Pharmacology laboratories of University of Pisa, we evaluated the protective effect of a grape pomace extract (cultivar Aglianico, particularly rich in resveratrol), named Taurisolo, on human vascular cell lines treated with H₂O₂ to induce an oxidative stimulus. The obtained results demonstrated that the extract was able to protect cell viability in a significant and concentration-dependent way ($p < 0.01$) but it is also able to inhibit the increase of oxygen reactive species (ROS) triggered by the oxidative process ($p < 0.001$). Moreover, the extract exhibited also significant anti-inflammatory properties by preventing the rise of TNF- α levels induced by a pro-inflammatory stimulus (lipopolysaccharide, LPS; $p < 0.001$). The mechanism by which Taurisolo resulted able to protect vascular cells against the oxidative process has been further investigated, demonstrating that both the Sirtuins and the AMPK pathways were involved ($p < 0.001$), as observed for resveratrol. According these results, Taurisolo demonstrated protective effects both against oxidative and inflammatory processes involved in ageing (oxinflammaging)¹. However, polyphenols exhibit poor bioavailability and following the oral intake of inadequately formulated supplements, we may not reach the plasmatic concentration useful to induce the effects recorded in the experimental models. In this regard, polyphenols-based supplements, should be formulated according technological strategies able to increase the bioavailability like in the case of the tested extract which has been microencapsulated in maltodextrins.

1 Martelli A*, Flori L, Gorica E, Piragine E, Saviano A, Annunziata G, Di Minno MND, Ciampaglia R, Calcaterra I, Maione F, Tenore GC, Novellino E, Calderone V. Vascular Effects of the Polyphenolic Nutraceutical Supplement Taurisolo®: Focus on the Protection of the Endothelial Function. *Nutrients*, 2021, 13(5):1540.