

## **Effetti della voacamina e dei suoi monomeri sull'attività proliferativa delle cellule tumorali**

**M. Condello<sup>1,2</sup> and S. Meschini<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento Tecnologie e salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia

<sup>2</sup>Istituto di Metodologie Chimiche, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma, Italia.

Recentemente il successo dei protocolli chemioterapici applicati in oncologia si avvale dell'uso combinato di sostanze naturali e chemioterapici convenzionali.

Nel nostro gruppo di ricerca è stato dimostrato che la voacamina (VOA), alcaloide indolico dimerico estratto dalla pianta *Peschiera fuchsiaefolia* è in grado di aumentare l'efficacia terapeutica del chemioterapico doxorubicina (DOX) su cellule tumorali umane farmacoresistenti di diversa origine e diverso istotipo, come l'osteosarcoma (Meschini et al., 2003), l'adenocarcinoma del colon, e il carcinoma ovarico. Tale effetto è dovuto sia all'azione diretta della VOA sulla P-glicoproteina (P-gp), bloccando l'estruzione della doxorubicina mediata dalla P-gp (Meschini et al., 2005), sia all'effetto depolimerizzante della VOA sulla trama microtubulare, alterando così l'estruzione mediata dalle vescicole citoplasmatiche. Tale effetto chemiosensibilizzante è mediato dall'induzione di un meccanismo di morte cellulare autofagico, apoptosi indipendente (Meschini et al., 2007).

Tali risultati hanno incoraggiato il proseguimento degli studi andando a valutare l'efficacia chemiosensibilizzante dei monomeri che costituiscono la VOA, la vobasina e la voacangina, con lo scopo di poter trasferire le potenzialità terapeutiche di questa sostanza naturale a tumori situati in distretti anatomici difficilmente raggiungibili, come il glioblastoma. La letteratura scientifica documenta che la vobasina esplica attività citotossica mediata dall'induzione dell'apoptosi su cellule di epatoma umano (Mansoor et al., 2009), ed è un potente inibitore dell'attività dell'acetilcolinesterasi (Ingkaninam et al., 2006). La voacangina, invece, possiede attività anti angiogenica sia su modelli in vitro che in vivo ed ha effetto antiproliferativo ma non citotossico su cellule HUVEC (Kim et al., 2012).

Gli esperimenti di cloning efficacy, effettuati pretrattando le cellule di osteosarcoma farmacoresistenti (U2OS DX) con concentrazioni subcitotossiche di voacamina o vobasina o voacangina e trattando successivamente con DOX, hanno dimostrato che tali monomeri sono in grado di chemiosensibilizzare le cellule tumorali all'azione citotossica della DOX, ma il loro effetto non è paragonabile a quello indotto dalla molecola intera VOA. Tali risultati sono stati confermati dalle osservazioni condotte al microscopio ottico e dall'analisi in citometria a flusso dell'accumulo della DOX. Mentre il trattamento combinato VOA+DOX favorisce l'accumulo della DOX nelle cellule resistenti, il trattamento combinato vobasina+DOX e voacangina+DOX non induce variazioni notevoli. Tali risultati, seppur preliminari, ottenuti su linee di osteosarcoma con diverso grado di resistenza e su altri fenotipi tumorali sensibili e resistenti, fanno ipotizzare che l'effetto chemiosensibilizzante di tale alcaloide indolico è dovuto alla molecola intera che per poter esplicare tale azione necessita dei due monomeri, vobasina e voacangina, chimicamente legati tra loro.