Foto di Antoni Vidal

Calendula spp. - La quercetina è un flavonolo che costituisce la componente agliconica di diverse sostanze tra cui rutina e quercitrina. In natura è isolabile da un ampio spettro di specie vegetali tra cui la Calendula

Quercetina: la necessità di riscoprire risorse nutraceutico-fitoterapiche

La quercetina è un flavonolo che costituisce la componente agliconica di diverse sostanze tra cui rutina e quercitrina. In natura è isolabile da un ampio spettro di specie vegetali impiegate in fitoterapia e da numerose altre comuni risorse alimentari.
In letteratura sono ampiamente descritti per la quercetina diversi effetti, tra cui quello anti-infiammatorio, antivirale, anti-allergico, immunomodulatorio, e altri illustrati nel presente articolo.

***Alexander Bertuccioli**

Il recente scenario pandemico ha costretto la comunità scientifica a riconsiderare risorse dal mondo della nutraceutica, che a onore del vero erano già da anni descritte in ambito fitoterapico. Questa ricerca ha avuto al finalità di considerare tutte le soluzioni possibili per affrontare in maniera più o meno diretta l'infezione da SARS-CoV-2, i suoi esiti immediati e le conseguenze a lungo termine. Questo fenomeno, al di là del quadro strettamente emergenziale, ha dato il via a una vivace fase di ricerca che nel giro di relativamente pochissimo tempo, ci ha permesso di sviluppare una mole di conoscenze di notevole interesse. Tra le tante sostanze di origine vegetale recentemente "riscoperte" troviamo la quercetina. La quercetina è un flavonolo (più precisamente un tetraossiflavonolo) che costituisce la componente agliconica di diverse sostanze tra cui rutina e quercitrina. In natura è isolabile da un ampio spettro di specie vegetali impiegate in fitoterapia tra cui *Aesculus hippocastanum*, *Calendula spp*, *Crataegus spp.*, *Matricaria chamomilla*, *Hypericum perforatum* e *Ginkgo biloba*, ma anche da numerose altre comuni risorse alimentari (Tabella 1).

Tabella 1: Fonti alimentari di quercetina
Cappero
Levistico
Uva rossa
Vino rosso
Cipolla rossa
Tè verde
Mirtillo
Mela
Sedano
Propoli

Nonostante l'ampia diffusione il consumo con l'alimentazione rimane un aspetto decisamente non realizzabile nella pratica, in quanto come riportato da Nishimuro et.al. per assumerne una dose farmacologicamente accettabile (500-1000 mg) bisognerebbe ingerire circa 10 kg di cipolle/die o 100 kg di broccoli/die [1]. In letteratura sono ampiamente descritti per la quercetina diversi effetti, tra cui quello anti-infiammatorio, antivirale (che l'ha recentemente riportata all'attenzione della comunità scientifica e del pubblico), anti-allergico, immunomodulatorio, inibizione dell'aldoso reduttasi (nella gestione delle complicanze del diabete, oltre a numerose potenziali applicazioni utili in ambito oncologico. Tra i meccanismi antivirali descritti, come riportato da Colunga et. al troviamo l'inibizione dell'ingresso virale, l'interferenza con la DNA e RNA polimerasi, l'inibizione della trascrittasi inversa, l'inibizione delle proteasi, l'arresto nell'assemblaggio delle sub-unità virali e ultimo ma non meno importante l'immuno-modulazione [2]. Oltre a questi effetti generali, nel caso di SARS-CoV-2 si assiste a altri effetti cruciali riscontrati inzialmente con avanzati studi di bioinformatica [3], ovvero la capacità di legame alla proteina spike e docking molecolare in silico e in vitro nei confronti delle proteasi PLpro E 3CLpro [4,5]. Queste potenzialità riscontrate dal punto di vista biochimico trovano riscontro in quanto evidenziato da Heinz et.al. che considerando gli effetti della supplementazione con quercetina a dosaggio di 500 e 1000 mg contro placebo in diverse categorie di soggetti, hanno evidenziato come nei soggetti che andavano da 40 anni a salire si verifica una significativa riduzione delle infezioni del tratto respiratorio superiore con dinamica dose-dipendente [6]. Nel prendere in considerazione questi dati è necessario considerare come evidenziato da Williamson et. al., sulla base di dati precedentemente presentati da altri autori un limite estremamente importante all'impiego di molte sostanze tra cui la quercetina [7], è costituito dalla ridotta biodisponibilità dovuta in primis alle caratteristiche stesse della molecola come ridotta solubilità in acqua e notevoli problematiche di carattere farmacocinetico [8,9]. Queste problematiche possono essere affrontate con diverse strategie volte all'incremento della solubilità in acqua e al superamento delle principali difficoltà di carattere cinetico, come ad esempio proteine della famiglia ABC-binding casette o ossidasi a funzione mista. Tra queste diverse strategie, considerato il favorevole rapporto vettore-molecola, e la possibilità di eludere alcuni dei principali ostacoli di carattere cinetico, la tecnologia fitosomiale si rivela di notevole interesse, evidenziando una biodisponibilità ben 20 volte superiore rispetto a quella della stessa quercetina non coniugata con un fosfolipide [10]. Oltre all'alto profilo di sicurezza evidenziato dallo studio tossicologico di questo tipo di associazione, costituisce un elemento di particolare rilievo l'assenza di interazione farma-

Foto di Allium cepa

L'aglio è una naturale fonte alimentare di quercetina.

cologica, clinicamente evidenziata con alcuni tra i principali anticoagulanti, antiaggreganti e con la metformina [11]. Partendo da questi presupposti lo scenario pandemico ha per ovvii motivi costituito uno scenario di vivace ricerca relativamente il potenziale impiego delle forme biodisponibili di quercetina. Dalle prime ipotesi di impiego di questa forma biodisponibile nell'ambito delle infezioni da SARS-CoV-2 che facevano riferimento alle documentate capacità di legame nei confronti della proteina spike e delle proteasi virali PLpro E 3CLpro [13] sono state realizzate diverse valutazioni di carattere clinico . Il primo effettuato su 152 pazienti COVID-19 candidati alla gestione ospedaliera, ha valutato l'impiego di 1000 mg di quercetina fitosoma aggiunta alle terapie standard contro le sole terapie standard. I risultati hanno evidenziato come l'impiego in fase precoce dell'infezione sia correlato alla riduzione della frequenza e della durata del ricovero, alla riduzione nella necessità di ossigenoterapia non invasiva, a una minore progressione verso unità di terapia intensiva e a un minore numero di decessi [13]. Sull'onda di questi risultati estremamente incoraggianti, un secondo studio clinico randomizzato in aperto controllato ha valutato pazienti COVID-19 candidati alla gestione ambulatoriale. Nella pubblicazione dei primi risultati relativi a 42 soggetti, di cui 21 sono stati trattati con cure standard e 500 mg quercetina fitosoma e 21 con le sole cure standard. Dopo un a settimana di trattamento 16 pazienti del gruppo quercetina sono risultati negativi al test per SARS-CoV-2 e 12 pazienti hanno avuto una diminuzione di tutti i sintomi, mentre nel gruppo con sole cure standard 2 pazienti sono risultati negativi al SARS-CoV-2 e 4 pazienti hanno mostrato un par-

Foto di Raul Lieberwirth

Vitis vinifera. L'uva rossa ha un buon contenuto di quercetina. In letteratura a questa sostanza sono attribuiti diversi effetti, tra cui quello anti-infiammatorio, antivirale, anti-allergico, immunomodulatorio.

Vaccinium myrtillus. Tra i frutti in cui compaiono le maggiori concentrazioni di quercetina figura il mirtillo rosso.

Foto di alpros

Allium cepa contiente quercetina. La quercetina può mostrarsi una risorsa nutraceutica di estremo interesse, anche come elemento funzionale nella prevenzione dello sviluppo e degli esiti di malattie cronico degenerative, in grado di dare evidenze cliniche nel lungo e lunghissimo periodo.

Foto di John Wider

ziale miglioramento dei sintomi. A due settimane di osservazione tutti i pazienti del gruppo quercetina si sono completamente negativizzati mentre nel gruppo cure standard per arrivare a completa negativizzazione del campione sono state necessarie più di tre settimane [14]. La pubblicazione dei risultati conclusivi ottenuti valutando altri 58 soggetti (per un totale di 50 nel gruppo quercetina associata alle cure standard e 50 nel gruppo cure standard) ha confermato i risultati precedentemente evidenziati, con una significatività statistica del dato estremamente interessante [15]. Un ulteriore valutazione effettuata in Italia dalla Prof.ssa Rondanelli su 120 operatori sanitari ha evidenziato come l'impiego di 250 mg di quercetina fitosoma 2 volte al giorno contro placebo abbia portato a un fattore di protezione del 14% nel contrarre l'infezione da COVID-19 rispetto a chi aveva assunto un placebo [16]. Molto probabilmente questi effetti non sono esclusivamente correlabili all'azione della quercetina contro le dinamiche di infezione virale in quanto esistono anche altri interessanti dati che suggeriscono altri meccanismi. Sono stati clinicamente evidenziati infatti per la quercetina fitosoma un potenziale effetto protettivo e preventivo sulla frequenza degli attacchi e nel controllo dei segni/sintomi più comuni dell'asma nei casi più lievi della malattia [17] e il miglioramento dell'allenamento e delle prestazioni negli atleti dilettanti di triathlon (diminuzione del tempo totale nell'esecuzione della distanza "Sprint" dell 11,3%)[18]. Nella considerazione di questi aspetti, oltre al potenziale antinfiammatorio e immunomodulante, descritto per molti flavonoli deve essere preso in considerazione anche il potenziale senolitico della quercetina [19]. Le cellule senescenti, infatti, non sono altro che cellule che in seguito a un insulto di diversa natura (infezione virale, irradiazione sub-letale, stress ossidativo sub-letale, mutazioni per diversa causa, ecc) finiscono con il diventare elementi in grado occupare una nicchia cellulare ed elaborare citochine pro-infiammatorie [20,21].

Le cellule senescenti costituiscono degli elementi estremamente disfunzionali per la salute dell'intero organismo, favorendo la progressione infausta di numerosi processi patologici e degenerativi.

Questo fenomeno è talmente rilevante da portare allo studio di una specifica classe di farmaci definiti appunto "senolitici". Volendo fare solo alcuni esempi, questi farmaci si sono mostrati notevolmente efficaci nel modello animale nella riduzione della mortalità in seguito a infezione da Coronavirus [23], ma la cosa ancora più interessante è come il loro impiego

contestualmente a quello di quercetina abbia condotto nel modello umano, un significativo miglioramento anche in quadri drammatici come quello della fibrosi polmonare idiopatica, evidenziato una riduzione della disfunzione fisica [24,25]. Considerato il potenziale ruolo della senescenza cellulare nella vasta gamma di disturbi caratterizzati da un'infiammazione patologica, sia di carattere clinico sia sub-clinico, la quercetina può mostrarsi una risorsa nutraceutica di estremo interesse, non solo come add-on theraphy, ma molto probabilmente anche come elemento funzionale nella prevenzione dello sviluppo e degli esiti di malattie cronico degenerative, in grado di dare evidenze cliniche nel lungo e lunghissimo periodo. Le tecnologie volte ad incrementarne la biodisponibilità, superando gli ostacoli farmacocinetici, costituiscono un elemento di estrema importanza per la riscoperta e il razionale sviluppo di nuove applicazioni, per queste "vecchie conoscenze" della fitoterapia e per esteso della nutraeutica.

**** Medico chirurgo, Biologo nutrizionista, Chinesiologo dell'attività fisica preventiva ed adattata***

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI URBINO "CARLO BO" - Scienze e tecniche dietetiche applicate, Dipartimento di Scienze Biomolecolari - DISB - Scuola di Scienze Biomediche

Bibliografia

1. Nishimuro H, Ohnishi H, Sato M, Ohnishi-Kameyama M, Matsunaga I, Naito S, Ippoushi K, Oike H, Nagata T, Akasaka H, Saitoh S, Shimamoto K, Kobori M. Estimated daily intake and seasonal food sources of quercetin in Japan. Nutrients. 2015 Apr 2;7(4):2345-58. doi: 10.3390/nu7042345. PMID: 25849945; PMCID: PMC4425148.
2. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). Front Immunol. 2020 Jun 19;11:1451. doi: 10.3389/fimmu.2020.01451. PMID: 32636851; PMCID: PMC7318306.
3. Smith M, Smith JC. Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface. ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020; This content is a preprint and has not been peer-reviewed.
4. Zhang DH, Wu KL, Zhang X, Deng SQ, Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. J Integr Med. 2020 Mar;18(2):152-158.

MARCHIO STORICO

A. MINARDI & FIGLI S.R.L.

Via Boncellino 32 - 48012 Bagnacavallo (Ra)

90 anni di esperienza nella lavorazione e nel commercio all'ingrosso delle piante officinali

Tel. (0545) 61460 – Fax (0545) 60686 – http: www.minardierbe.it – e-mail: info@minardierbe.it

doi: 10.1016/j.joim.2020.02.005. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32113846; PMCID: PMC7102521.
5. Abian O, Ortega-Alarcon D, Jimenez-Alesanco A, Ceballos-Laita L, Vega S, Reyburn HT, Rizzuti B, Velazquez-Campoy A. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. Int J Biol Macromol. 2020 Dec 1;164:1693-1703. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.235. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32745548; PMCID: PMC7395220.
6. Heinz SA, Henson DA, Austin MD, Jin F, Nieman DC. Quercetin supplementation and upper respiratory tract infection: A randomized community clinical trial. Pharmacol Res. 2010 Sep;62(3):237-42. doi: 10.1016/j.phrs.2010.05.001. Epub 2010 May 15. PMID: 20478383; PMCID: PMC7128946.
7. Williamson G, Kerimi A. Testing of natural products in clinical trials targeting the SARS-CoV-2 (Covid-19) viral spike protein-angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) interaction. Biochem Pharmacol. 2020 Aug;178:114123. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114123. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593613; PMCID: PMC7316054.
8. Zhao J, Yang J, Xie Y. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: An overview. Int J Pharm. 2019 Oct 30;570:118642. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118642. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31446024.
9. Moon YJ, Wang L, DiCenzo R, Morris ME. Quercetin pharmacokinetics in humans. Biopharm Drug Dispos. 2008 May;29(4):205-17. doi: 10.1002/bdd.605. PMID: 18241083.
10. Riva A, Ronchi M, Petrangolini G, Bosisio S, Allegrini P. Improved Oral Absorption of Quercetin from Quercetin Phytosome®, a New Delivery System Based on Food Grade Lecithin. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019 Apr;44(2):169-177. doi: 10.1007/s13318-018-0517-3. PMID: 30328058; PMCID: PMC6418071.
11. Riva A, Corti A, Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Vinciguerra G, Feragalli B, Zuccarini M, Eggenhoffner R, Giacomelli L. Interaction study between antiplatelet agents, anticoagulants, diabetic therapy and a novel delivery form of quercetin. Minerva Cardioangiol. 2019 Feb;67(1):79-83. doi: 10.23736/S0026-4725.18.04795-3. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30226032.
12. Di Pierro F, Khan A, Bertuccioli A, Maffioli P, Derosa G, Khan S, Khan BA, Nigar R, Ujjan I, Devrajani BR. Quercetin Phytosome® as a potential candidate for managing COVID-19. Minerva Gastroenterol (Torino). 2021 Jun;67(2):190-195. doi: 10.23736/S2724-5985.20.02771-3. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33016666.
13. Di Pierro F, Derosa G, Maffioli P, Bertuccioli A, Togni S, Riva A, Allegrini P, Khan A, Khan S, Khan BA, Altaf N, Zahid M, Ujjan ID, Nigar R, Khushk MI, Phulpoto M, Lail A, Devrajani BR, Ahmed S. Possible Therapeutic Effects of Adjuvant Quercetin Supplementation Against Early-Stage COVID-19 Infection: A Prospective, Randomized, Controlled, and Open-Label Study. Int J Gen Med. 2021 Jun 8;14:2359-2366. doi: 10.2147/IJGM.S318720. PMID: 34135619; PMCID: PMC8197660.
14. Di Pierro F, Iqtadar S, Khan A, Ullah Mumtaz S, Masud Chaudhry M, Bertuccioli A, Derosa G, Maffioli P, Togni S, Riva A, Allegrini P, Khan S. Potential Clinical Benefits of Quercetin in the Early Stage of COVID-19: Results of a Second, Pilot, Randomized, Controlled and Open-Label Clinical Trial. Int J Gen Med. 2021 Jun 24;14:2807-2816. doi: 10.2147/IJGM.S318949. PMID: 34194240; PMCID: PMC8238537.
15. Di Pierro F, Khan A, Iqtadar S, Mumtaz SU, Chaudhry MNA, Bertuccioli A, Derosa G, Maffioli P, Togni S, Riva A, Allegrini P, Recchia M, Zerbinati N. Quercetin as a possible complementary agent for early-stage COVID-19: Concluding results of a randomized clinical trial. Front Pharmacol. 2023 Jan 13;13:1096853. doi: 10.3389/fphar.2022.1096853. PMID: 36712674; PMCID: PMC9880293.
16. Rondanelli M, Perna S, Gasparri C, Petrangolini G, Allegrini P, Cavioni A, Faliva MA, Mansueto F, Patelli Z, Peroni G, Tartara A, Riva A. Promising Effects of 3-Month Period of Quercetin Phytosome® Supplementation in the Prevention of Symptomatic COVID-19 Disease in Healthcare Workers: A Pilot Study. Life (Basel). 2022 Jan 4;12(1):66. doi: 10.3390/life12010066. PMID: 35054459; PMCID: PMC8780248.
17. Cesarone MR, Belcaro G, Hu S, Dugall M, Hosoi M, Ledda A, Feragalli B, Maione C, Cotellese R. Supplementary prevention and management of asthma with quercetin phytosome: a pilot registry. Minerva Med. 2019 Dec;110(6):524-529. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06319-5. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31578841.
18. Riva A, Vitale JA, Belcaro G, Hu S, Feragalli B, Vinciguerra G, Cacchio M, Bonanni E, Giacomelli L, Eggenhöffner R, Togni S. Quercetin phytosome® in triathlon athletes: a pilot registry study. Minerva Med. 2018 Aug;109(4):285-289. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05681-1. PMID: 29947492.
19. Lee S, Yu Y, Trimpert J, Benthani F, Mairhofer M, Richter-Pechanska P, Wyler E, Belenki D, Kaltenbrunner S, Pammer M, Kausche L, Firsching TC, Dietert K, Schotsaert M, Martínez-Romero C, Singh G, Kunz S, Niemeyer D, Ghanem R, Salzer HJF, Paar C, Mülleder M, Uccellini M, Michaelis EG, Khan A, Lau A, Schönlein M, Habringer A, Tomasits J, Adler JM, Kimeswenger S, Gruber AD, Hoetzenecker W, Steinkellner H, Purfürst B, Motz R, Di Pierro F, Lamprecht B, Osterrieder N, Landthaler M, Drosten C, García-Sastre A, Langer R, Ralser M, Eils R, Reimann M, Fan DNY, Schmitt CA. Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19. Nature. 2021 Nov;599(7884):283-289. doi: 10.1038/s41586-021-03995-1. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34517409.
20. He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease. Cell. 2017 Jun 1;169(6):1000-1011. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.015. PMID: 28575665; PMCID: PMC5643029.
21. Regulski MJ. Cellular Senescence: What, Why, and How. Wounds. 2017 Jun;29(6):168-174. PMID: 28682291.
22. Zhu Y, Tchkonia T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, Palmer AK, Ikeno Y, Hubbard GB, Lenburg M, O'Hara SP, LaRusso NF, Miller JD, Roos CM, Verzosa GC, LeBrasseur NK, Wren JD, Farr JN, Khosla S, Stout MB, McGowan SJ, Fuhrmann-Stroissnigg H, Gurkar AU, Zhao J, Colangelo D, Dorronsoro A, Ling YY, Barghouthy AS, Navarro DC, Sano T, Robbins PD, Niedernhofer LJ, Kirkland JL. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. Aging Cell. 2015 Aug;14(4):644-58. doi: 10.1111/acel.12344. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25754370; PMCID: PMC4531078.
23. Camell CD, Yousefzadeh MJ, Zhu Y, Prata LGPL, Huggins MA, Pierson M, Zhang L, O'Kelly RD, Pirtskhalava T, Xun P, Ejima K, Xue A, Tripathi U, Espindola-Netto JM, Giorgadze N, Atkinson EJ, Inman CL, Johnson KO, Cholensky SH, Carlson TW, LeBrasseur NK, Khosla S, O'Sullivan MG, Allison DB, Jameson SC, Meves A, Li M, Prakash YS, Chiarella SE, Hamilton SE, Tchkonia T, Niedernhofer LJ, Kirkland JL, Robbins PD. Senolytics reduce coronavirus-related mortality in old mice. Science. 2021 Jul 16;373(6552):eabe4832. doi: 10.1126/science.abe4832. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34103349; PMCID: PMC8607935.
24. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonia T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, Prata L, Masternak MM, Kritchevsky SB, Musi N, Kirkland JL. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. EBioMedicine. 2019 Feb;40:554-563. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.052. Epub 2019 Jan 5. PMID: 30616998; PMCID: PMC6412088.
25. Sellarés J, Rojas M. Quercetin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Another Brick in the Senolytic Wall. Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Jan;60(1):3-4. doi: 10.1165/rcmb.2018-0267ED. PMID: 30211613; PMCID: PMC6835043.