

50

**QUADERNI  
DI SCIENZE VITICOLE  
ED ENOLOGICHE  
2007**

ISSN 1970-6545



**UNIVERSITÀ DI TORINO**

ISSN 1970-6545

QUADERNI  
DI SCIENZE VITICOLE  
ED ENOLOGICHE  
2007

QUAD. VITIC. ENOL. UNIV. TORINO, 29, 2007 - Direttore Responsabile: Prof. Annibale GANDINI  
Dipartimento di Colture Arboree, Università di Torino  
Via Leonardo da Vinci, 44 - 10095 Grugliasco (TO) - Italia - Tel. +39 011.670.8655/8758 - Fax +39 011.670.8658  
E-mail: vittorino.novello@unito.it

VOLUME STAMPATO CON IL CONCORSO FINANZIARIO  
DELLA REGIONE PIEMONTE

## QUADERNI DI SCIENZE VITICOLE ED ENOLOGICHE

Comitato scientifico editoriale - Advisory and review board - Comité scientifique de lecture

Aureliano AMATI, Facoltà di Agraria, Università di Bologna, Italia  
Alessandrina ARZONE, Accademia di Agricoltura, Torino, Italia  
Pierre BARRE, Institut des Produits de la Vigne, INRA, Montpellier, Francia  
Denis BOUBALS, E.N.S.A., Montpellier, France  
Michele BORGIO, CRA, Istituto Sper. Viticoltura, MiPAF, Conegliano Veneto (TV), Italia  
Marco BOVIO, Dipartimento di Colture Arboree, Università di Torino, Italia  
Giuseppe CAPPELLERI, Riv. Viticoltura ed Enologia, Conegliano Veneto (TV), Italia  
Luis C. CARNEIRO, Estação Agronómica Nacional, Oeiras, Portogallo  
Mario CASTINO, Accademia di Agricoltura, Torino, Italia  
Maurizio CONTI, Istituto di Virologia Vegetale, CNR, Torino, Italia  
Laura de PALMA, Dip. Sci. Agroambientali, Chimica e Difesa Vegetale, Univ. di Foggia, Italia  
Rosario DI LORENZO, Dipartimento di Colture Arboree, Università di Palermo, Italia  
Rocco DI STEFANO, Facoltà di Agraria, Università di Palermo, Italia  
Nick DOKOOZLIAN, University of California, Davis, U.S.A.  
Giovanni A. FARRIS, Dip. Scienze Ambientali, Agrarie e Biotec. Agro-alim., Sassari, Italia  
Claude FLANZY, E.N.S.A., Montpellier, Francia  
Giuliana GAY, Fondazione Giovanni Dalmasso, Grugliasco (TO), Italia  
Vincenzo GERBI, Di.Va.P.R.A. - Microbiologia e Industrie agrarie, Università di Torino, Italia  
Bruno GIAU, D.E.I.A.F.A. - Economia agraria, Università di Torino, Italia  
Ivana GRIBAUDO, IVV - U.S. Viticoltura, Grugliasco (TO), Italia  
Silvia GUIDONI, Dipartimento di Colture Arboree, Università di Torino, Italia  
Kobus HUNTER, ARC Infruitec - Nietwoorbij, Repubblica Sudafricana  
Cesare INTRIERI, Dipartimento di Colture Arboree, Università di Bologna, Italia  
Dominique MAIGRE, Station Féd. de Recherches Agronomiques de Changins, Pully, Svizzera  
Franco MANNINI, IVV - U.S. Viticoltura, Grugliasco (TO), Italia  
Albino MORANDO, VitEn, Calosso (AT), Italia  
Vittorino NOVELLO, Dipartimento di Colture Arboree, Università di Torino, Italia  
Pietro PICCAROLO, D.E.I.A.F.A. - Meccanica Agraria, Università di Torino, Italia  
Gordon J. PILONE, School of Biological Sciences, Massey University, Nuova Zelanda  
Luciana QUAGLIOTTI, Associazione Museo dell'Agricoltura del Piemonte, Grugliasco (TO), Italia  
Anna SCHNEIDER, IVV - U.S. Viticoltura, Grugliasco (TO), Italia  
Andrea SCHUBERT, Dipartimento di Colture Arboree, Università di Torino, Italia  
Attilio SCIENZA, Dipartimento Produzione Vegetale, Università di Milano, Italia  
Oriana SILVESTRONI, Dip. Biotecnologie Agrarie ed Ambientali, Università di Ancona, Italia  
Vicente SOTES RUIZ, Escuela T.S. de Ing. Agronomos, Universidad Madrid, Spagna  
Mario UBIGLI, CRA, Istituto Sperimentale di Enologia, MiPAF, Asti, Italia

*In copertina:*

*Vigneti di Valle d'Orcia, Montalcino (Foto Vittorino Novello).*

LAVOI

EXPEI

## EFFETTI ANTILEUCEMICI DI DUE STILBENI IDENTIFICATI IN UVE PROVENIENTI DA VIGNETI AFFETTI DA PERONOSPORA E *Botrytis cinerea*

Manlio TOLOMEO<sup>1</sup>, Stefania GRIMAUDO<sup>1</sup>, Antonietta DI CRISTINA<sup>1</sup>, M. Rosaria PIPITONE<sup>1</sup>, M. Gabriella BARBAGALLO<sup>2</sup>, Lucia CROSTA<sup>3</sup>, Francesca GRIPPI<sup>3</sup>, Nicola GEBBIA<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Divisione di Ematologia, Policlinico, Palermo PA, I. MT4539@policlinico.pa.it

<sup>2</sup> Dipartimento di Colture Arboree, Università di Palermo PA, I. mgbarbag@unipa.it

<sup>3</sup> Consorzio di Ricerca sul Rischio Biologico in Agricoltura (Co.Ri.Bi.A.), Palermo PA, I. nicolagebbia@unipa.it

**Parole chiave:** stilbeni, leucemie, antitumorali, apoptosi.

**Key words:** stilbenes, leukemia, anticancer, apoptosis.

### 1. INTRODUZIONE

Gli effetti benefici del vino rosso sulla salute umana sono stati ampiamente studiati soprattutto a partire dagli anni 1970-80 quando si ripresero in esame, confermandole, le osservazioni pubblicate nel 1933 dal Dougnac, che aveva notato come la popolazione di determinate regioni della Francia dove vi era un alto consumo di vino rosso presentasse una bassa incidenza di malattie cardiovascolari (Masquelier, 1987), nonostante l'elevato consumo di grassi animali (paradosso francese).

Successivamente si dimostrò che l'effetto protettivo nei confronti di malattie cardiovascolari era dovuto alla presenza nella buccia degli acini d'uva e nel vino rosso di uno stilbene naturale chiamato **trans-resveratrolo** (Fremont, 2000). Questo composto risultò possedere anche attività chemiopreventiva (Jang *et al.*, 1997; Vitrac *et al.*, 2003) ed una spiccata attività antiproliferativa nei confronti di cellule tumorali (Schneider *et al.*, 2000).

Recentemente abbiamo osservato che il resveratrolo ha un'attività inibente del 50 % (IC50) sulla crescita di linee cellulari leucemiche e di linfoma di circa 5  $\mu$ M (Roberti *et al.*, 2003). Tuttavia è noto che l'attività antitumorale della maggior parte dei farmaci chemioterapici è legata al fatto che essi sono in grado di attivare nelle cellule tumorali l'apoptosi o morte cellulare programmata, un fenomeno ATP-dipendente che coinvolge una serie di proteine cellulari. Sebbene in letteratura sia riportato che il resveratrolo è un induttore di apoptosi (Huang *et al.*, 1999), noi abbiamo osservato che la concentrazione utile di resveratrolo per indurre l'apoptosi nel 50 % di cellule leucemiche è circa 10 volte superiore alla IC50 (Roberti *et al.*, 2003). Quindi il resveratrolo non può essere considerato un potente agente pro-apoptotico. Inoltre il resveratrolo non è

attivo su leucemie resistenti ai comuni farmaci chemioterapici, come le leucemie che esprimono la P-glicoproteina o il gene anti-apoptotico Bcr-Abl. Questo ci ha indotti a studiare altri stilbeni presenti nelle uve e quindi nel vino rosso.

Recentemente abbiamo osservato che alcuni vigneti siciliani producono uve ricche di **piceatannolo**, uno stilbene non presente in uve di altre regioni d'Italia (Gebbia *et al.*, 2003). Questo stilbene si differenzia dal resveratrolo perché presenta un gruppo idrossilico in più nello scheletro stilbenico (fig. 1). Dati di letteratura dimostrano che il piceatannolo è più attivo del resveratrolo specialmente su cellule prelevate direttamente da pazienti leucemici (Wieder *et al.*, 2001). Si è quindi ritenuto utile prendere in considerazione gli effetti citotossici di altri due stilbeni naturali, lo pterostilbene e il 3'-idrossipterostilbene (fig. 1), su diverse linee cellulari e si è dimostrato come essi siano attivi in cellule leucemiche resistenti all'apoptosi indotta dai comuni agenti antitumorali ed in grado di sinergizzare con i più recenti farmaci antileucemici come l'imatinib mesilato. Purtroppo questi due composti sono piuttosto rari, avendoli noi riscontrati solo in due vitigni affetti da peronospora e muffa grigia (*Botrytis cinerea*). Tuttavia, il fatto stesso che essi possono essere presenti indica che l'acino d'uva è in grado di sintetizzarli e suggerisce che può essere portata avanti una ricerca di metodologie atte ad incrementare i livelli di questi stilbeni nelle uve.

## 2. MATERIALI E METODI

In questo studio sono state usate 5 diverse linee cellulari: HL60 e K562 (leucemia mieloide umana); HUT78 (Linfoma T umano); HL60-ADR e K562-ADR (linee cellulari di leucemia mieloide farmaco-resistenti che esprimono la P-glicoproteina e quindi il fenotipo *multidrug resistant*-MDR). Le HL60-ADR e K562-ADR sono state selezionate dopo continua esposizione a concentrazioni crescenti di daunorubicina e adramicina rispettivamente. Queste linee cellulari erano fatte crescere in un terreno di coltura costituito da RPMI 1640 (Gibco Grand Island, NY, USA) contenente il 10 % di siero bovino fetale (Gibco), 100 U/mL di penicillina (Gibco) e 100 µg/mL di streptomina (Gibco) e 2mM di L-Glutamina (Sigma Chemical Co, St Louis, MO, U.S.A.), a 37 °C col 5 % di CO<sub>2</sub>. Per valutare il numero di cellule neoplastiche vive e morte, prima e dopo trattamento, le cellule sono state colorate con Tripan Blue e contate mediante emocitometro.

Per determinare l'attività antiproliferativa cellulare delle sostanze utilizzate venivano preparate sospensioni di 2x10<sup>5</sup> cellule in 1 mL di terreno completo e trattate con differenti concentrazioni di ciascuna sostanza. Dopo 48 h di incubazione, il numero di cellule vitali è stato determinato ed espresso come percentuale del numero di cellule vitali del testimone non trattato. La capacità degli stilbeni analizzati di indurre apoptosi e necrosi è stata valutata morfologicamente e mediante citometria a flusso dopo colorazione con annessina V. L'attività antiproliferativa e apoptotica veniva espressa rispettivamente come IC50 (cioè la concentrazione del farmaco che è capace di inibire

DUE S

la cresc  
capace

HO

H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>

Fig. 1 - S  
3

È stat  
UFC-GM  
effetti citc  
1x10<sup>5</sup> cel  
MEM (G  
serum-Gi  
hemagglu  
un'atmos  
pozzetti n  
studiate le  
citofluori  
questo si  
dell'Unive

la crescita cellulare del 50 %) e come AC50 (cioè la concentrazione del farmaco che è capace di indurre apoptosi nel 50 % delle cellule).

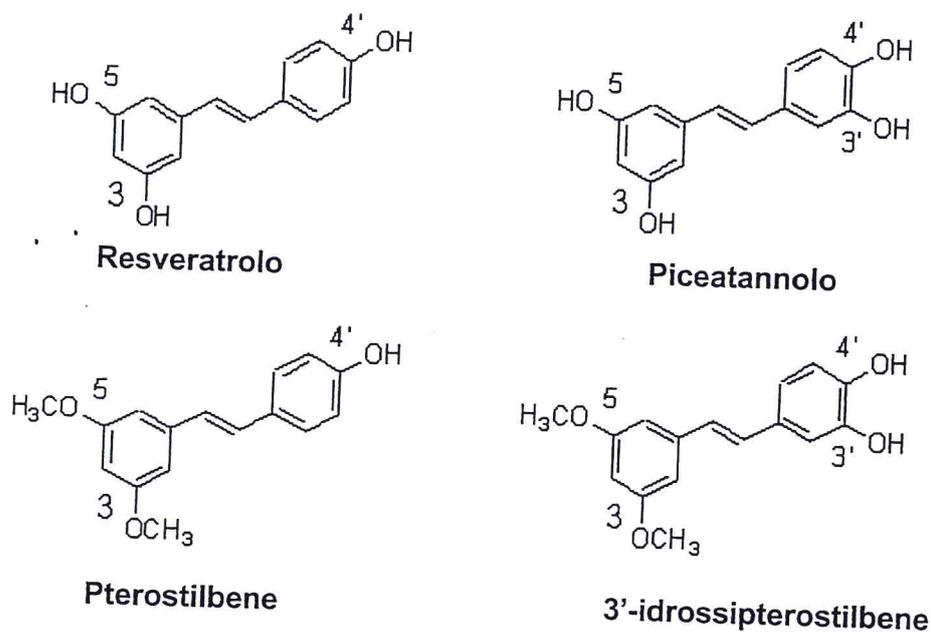


Fig. 1 - Struttura chimica del trans-resveratrolo, del piceatannolo, dello pterostilbene e del 3'-idrossipterostilbene.

È stata inoltre eseguita un'analisi clonogenica per la valutazione del numero di UFC-GM (unità formanti colonie granulocito-macrofagiche) al fine di valutare gli effetti citotossici degli stilbeni naturali sulle cellule staminali emopoietiche. In questo test,  $1 \times 10^5$  cellule di midollo emopoietico normale erano sospese in un terreno costituito da MEM (Gibco) contenente 0,9 % di metilcellulosa (Sigma), 30 % di FCS (*fetal calf serum*-Gibco),  $10^{-4}$  M di beta-mercaptoetanol (Sigma) e 5 % di PHA-LCM (*phytohemagglutinin - leukocyte conditioned medium*). Dopo 7 giorni di incubazione in un'atmosfera contenente  $\text{CO}_2$  al 5 % e a  $37^\circ\text{C}$  venivano contate le CFU-GM sia nei pozzetti non trattati che in quelli trattati con gli stilbeni. Per ogni stilbene sono state studiate le modificazioni indotte sul ciclo cellulare dopo 24 ore di trattamento mediante citofluorimetria dopo colorazione con ioduro di propidio. Gli stilbeni saggiati in questo studio sono stati forniti dal Dipartimento di Chimica Farmaceutica dell'Università di Bologna.

### 3. RISULTATI

I valori di IC50 e AC50 dello pterostilbene e del 3'-idrossipterostilbene nelle cellule sensibili HL60 e HUT78 e nelle cellule resistenti K562, HL60-R e K562-ADR sono stati messi a confronto con gli stilbeni naturali più noti quali il trans-resveratrolo e il piceatannolo (tabb. 1 e 2).

Tab. 1 - Valori espressi in  $\mu\text{M}$ , dell'IC50 e AC50 (cioè delle concentrazioni capaci rispettivamente di inibire del 50 % la crescita cellulare e di indurre apoptosi nel 50 % delle cellule) del trans-resveratrolo, del piceatannolo, dello pterostilbene e del 3'-idrossipterostilbene nelle cellule sensibili HL60 e HUT78.

Composti	HL-60		HUT78	
	IC50	AC50	IC50	AC50
Trans-resveratrolo	5 ± 2	50 ± 6	42 ± 6	68 ± 8
Piceatannolo	10 ± 3	42 ± 5	20 ± 6	47 ± 6
Pterostilbene	35 ± 7	75 ± 5	24 ± 3	98 ± 10
3'-idrossipterostilbene	0,8 ± 0,1	1 ± 0,2	0,6 ± 0,08	0,7 ± 0,04

Tab. 2 - Valori espressi in  $\mu\text{M}$ , dell'IC50 e AC50 di trans-resveratrolo, piceatannolo, pterostilbene e 3'-idrossipterostilbene nelle cellule resistenti all'apoptosi K562 (esprimenti Bcr-Abl) e nelle cellule MDR HL60-R e K562-ADR.

Composti	K562		HL60-R		K562-ADR	
	IC50	AC50	IC50	AC50	IC50	AC50
Trans-resveratrolo	28 ± 6	230 ± 11	60 ± 6	>300	123 ± 12	>300
Piceatannolo	22 ± 4	220 ± 8	50 ± 7	>300	126 ± 8	>300
Pterostilbene	10 ± 3	45 ± 7	40 ± 3	85 ± 11	12 ± 2	50 ± 4
3'-idrossipterostilbene	0,8 ± 0,05	3 ± 0,2	0,9 ± 0,1	5 ± 0,4	1,2 ± 0,1	3,5 ± 0,2

Lo pterostilbene non era particolarmente attivo nella linea cellulare di leucemia mieloide acuta HL60 e nella linea cellulare di linfoma a T cellule HUT78, entrambe sensibili ai comuni agenti chemioterapici antitumorali; tuttavia esso era più attivo del trans-resveratrolo e del piceatannolo nelle linee resistenti K562, HL60-R e K562-ADR.

Più interessanti risultano essere le proprietà del 3'-idrossiderivato. Questo composto, dai nostri studi, è risultato da 50 a 97 volte più attivo del trans-resveratrolo in cellule

leucemiche e di linfoma e marcatamente più attivo dello pterostilbene nelle cellule esprimenti il fenotipo MDR o in cellule esprimenti l'oncogene Bcr-Abl. Di particolare interesse risulta l'attività del 3'-idrossipterostilbene sulle cellule K562-ADR, una linea cellulare che esprime sia il fenotipo MDR che l'oncogene Bcr-Abl e che è resistente all'apoptosi indotta dalla maggior parte di farmaci chemioterapici incluso l'imatinib mesilato (Glivec).

Lo pterostilbene e il 3'-idrossipterostilbene differiscono dal trans-resveratrolo e dal piceatannolo non solo per la diversa attività citotossica nelle cellule sensibili e resistenti,

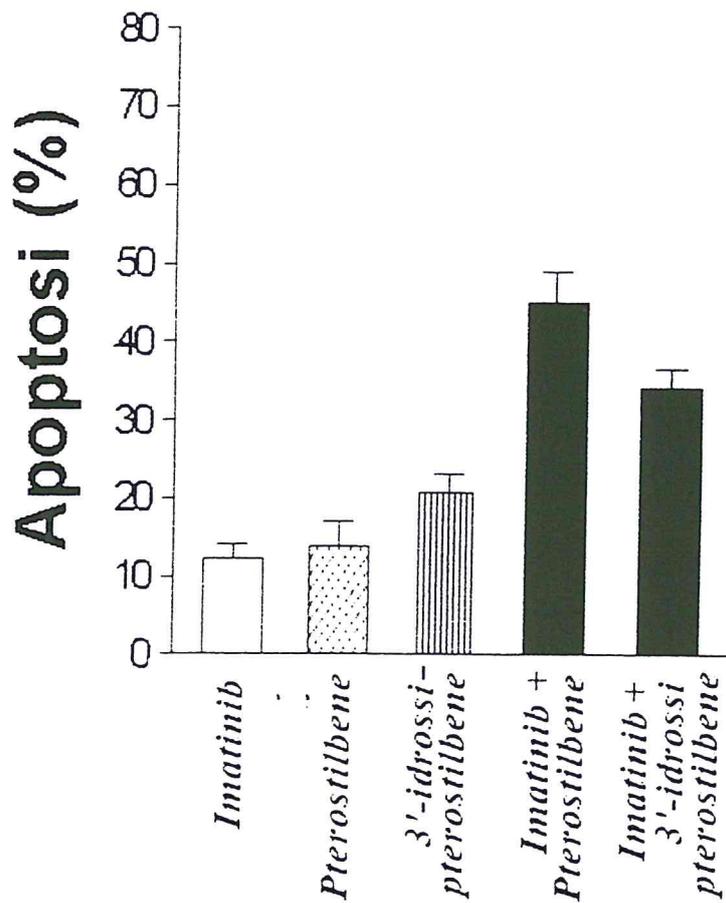


Fig. 2 - Attività apoptotica dell'imatinib ( $0,2 \mu\text{M}$ ), dello pterostilbene ( $10 \mu\text{M}$ ), del 3'-idrossipterostilbene ( $1 \mu\text{M}$ ), dell'associazione imatinib ( $0,2 \mu\text{M}$ ) + pterostilbene ( $10 \mu\text{M}$ ) e dell'associazione imatinib ( $0,2 \mu\text{M}$ ) + 3'-idrossipterostilbene ( $1 \mu\text{M}$ ) sulle cellule K562.

ma anche per i loro diversi effetti sul ciclo cellulare. Infatti, il *trans-resveratrolo* e il *piceatannolo* causano un reclutamento in fase S, il 3-idrossipterostilbene in fase M, mentre lo *pterostilbene* non modificava sostanzialmente la distribuzione delle cellule nel ciclo cellulare.

Considerando l'interessante attività di questi due composti su cellule esprimenti il gene Bcr-Abl abbiamo effettuato una serie di studi per verificare se esisteva un effetto sinergico tra i suddetti stilbeni e l'imatinib mesilato (Gleevec) che è attualmente il farmaco di scelta per il trattamento di leucemie Bcr-Abl positive. I nostri dati hanno evidenziato un discreto effetto sinergico associando *pterostilbene* e imatinib nella linea K562. Di contro l'effetto dell'associazione tra imatinib e 3'-idrossipterostilbene era più sommatorio che sinergico (fig. 2).

Abbiamo quindi valutato se lo *pterostilbene* e il 3'-idrossipterostilbene possedevano attività citotossica nei confronti di cellule emopoietiche normali mediante test clonogenico, valutando *in vitro* il numero di unità formanti colonie granulocito-macrofagiche (CFU-GM) dopo trattamento con ciascuno stilbene. Abbiamo osservato che i due composti erano circa 10 volte meno tossici sulle cellule emopoietiche normali rispetto alle cellule leucemiche HL60.

#### 4. DISCUSSIONE

Gli stilbeni naturali rappresentano una classe di composti attualmente di grande interesse. Il *trans-resveratrolo* è lo stilbene naturale più studiato per le sue ormai ampiamente dimostrate attività antiossidante e chemiopreventiva. Recentemente abbiamo osservato la presenza in alcuni vigneti siciliani di uno stilbene, il *piceatannolo*, che in precedenza non era mai stato riscontrato nella sua forma non glicosilata nelle uve. Questo ci ha spinti a ricercare altri stilbeni precedentemente isolati in piante diverse dalla vite e a studiarne le proprietà biologiche. Lo *pterostilbene* è una molecola nota in quanto isolata in alcuni piccoli frutti e dotata di attività antiossidante (Rimando *et al.*, 2002); di contro, la sua forma 3-idrossilata era stata isolata recentemente soltanto da una pianta che cresce nell'Asia centrale e in Cina, la *Sphaerophysa salsula* (Ma *et al.*, 2002). Con questo lavoro abbiamo dimostrato che questi due stilbeni hanno proprietà biologiche peculiari e in parte differenti dal *trans-resveratrolo* e dal *piceatannolo*.

In particolare, la caratteristica che emerge è la loro spiccata attività citotossica in cellule leucemiche resistenti ai comuni farmaci chemioterapici e in particolare in cellule che esprimono l'oncogene antiapoptotico Bcr-Abl (McGahon *et al.*, 1994; McGahon *et al.*, 1997). Questo suggerisce una loro possibile applicazione come sostanze naturali di supporto nella leucemia mieloide cronica o nelle leucemie acute Bcr-Abl positive, specialmente in associazione col farmaco di elezione usato in queste forme di leucemie, cioè l'imatinib mesilato.

DU

Ria

il lo  
stud  
attiv  
isola  
rari,  
picea  
multi  
antia  
forma  
citoto  
in gra  
e per  
l'onc

ANTL  
VINE.

Abstra

Still  
due to t  
stilbene  
acting a  
vineyard  
3'-hydro  
able to i  
Bcr-Abl  
3'-hydro  
tumor ce  
used at l  
that the i  
Bcr-Abl e

Bibliogra

Fremo

**Riassunto**

I composti a struttura stilbenica hanno da tempo attratto l'attenzione di molti ricercatori per il loro ampio spettro di attività biologiche. Uno degli stilbeni più interessanti ed ampiamente studiato è il resveratrolo, una fitoalessina presente nell'uva e in altri prodotti naturali, dotata di attività chemiopreventiva e citotossica nei confronti di cellule tumorali. Recentemente abbiamo isolato da uve provenienti da vigneti affetti da peronospora e *Botrytis cinerea* due stilbeni più rari, lo pterostilbene e la sua forma 3'-idrossilata. A differenza del trans-resveratrolo e del piceatannolo, questi stilbeni erano in grado di indurre apoptosi nelle cellule leucemiche multifarmaco-resistenti HL60-R e K562-ADR (una linea cellulare esprime l'oncogene antiapoptotico Bcr-Abl e resistente all'imatinib mesilato). Inoltre, lo pterostilbene e la sua forma 3'-idrossilata, quando usati a concentrazioni attive su cellule leucemiche, non mostravano citotossicità su cellule emopoietiche normali. Basse concentrazioni di pterostilbene sono state in grado di aumentare l'attività apoptotica dell'imatinib, suggerendo che l'associazione imatinib e pterostilbene potrebbe essere una terapia efficace per il trattamento di leucemie esprimenti l'oncogene Bcr-Abl.

**ANTILEUKEMIC EFFECTS OF TWO STILBENES ISOLATED IN GRAPES OF VINEYARDS AFFECTED BY DOWNY MILDEW AND *Botrytis cinerea***

**Abstract**

*Stilbene-based compounds have over the years attracted the attention of many researchers due to their wide ranging biological activities. One of the most relevant and extensively studied stilbenes was resveratrol, a phytoalexin present in grapes and other foods, which is capable of acting as a cancer chemopreventive and cytotoxic agent. Recently, we isolated from grapes of vineyards affected by downy mildew and *Botrytis cinerea* two stilbenes, the pterostilbene and its 3'-hydroxylated derivative. These compounds, but not trans-resveratrol and piceatannol, were able to induce apoptosis in multi drug-resistant leukemia cell lines HL60-R and K562-ADR (a Bcr-Abl-expressing cell line resistant to imatinib mesylate). Moreover, pterostilbene and 3'-hydroxypterostilbene, when used at concentrations that elicit significant apoptotic effects in tumor cell lines, did not show any cytotoxicity in normal hemopoietic stem cells. Pterostilbene, used at low concentrations, was able to increase the apoptotic activity of imatinib suggesting that the imatinib-pterostilbene combination could be a useful treatment in patients affected by Bcr-Abl expressing leukemias.*

**Bibliografia**

Fremont L. - 2000 - Biological effects of resveratrol. *Life Science*, 66, 663-673.

veratrolo e il  
e in fase M,  
delle cellule

esprimenti il  
va un effetto  
tualmente il  
i dati hanno  
b nella linea  
stilbene era

possedevano  
olonogenico,  
acrofagiche  
che i due  
ali rispetto

di grande  
sue ormai  
entamente  
atannolo,  
ilata nelle  
te diverse  
ecola nota  
Rimando  
ntemente  
sa *salsula*  
e stilbeni  
olo e dal

ossica in  
in cellule  
McGahon  
naturali  
positive,  
eucemie,

Gebbia N., Bavaresco L., Fregoni M., Civardi S., Crosta L., Ferrari F., Grippi F., Tolomeo M., Trevisan M. – 2003 – Contenuto di un nuovo stilbene (piceatannolo) in alcuni vini della Sicilia. *Vignevini*, 30, 5, 87-94.

Huang C., Ma W.Y., Goranson A., Dong Z. – 1999 – Resveratrol suppresses cell transformation and induces apoptosis through a p53-dependent pathway. *Carcinogenesis*, 20, 237-242.

Jang M., Cai L., Udeani G.O., Slowing K.V., Thomas C.F., Beecher C.W.W., Fong H.H.S., Farnsworth N.R., Kinghorn A.D., Mehta R.G., Moon R.C., Pezzuto J.M. – 1997 – Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 275, 218-220.

Masquelier J. – 1987 – Action protectrice du vin sur les effets nocifs des radicaux libres. *Quad. Vitic. Enol. Univ. Torino*, 11, 26-36.

Ma Z.J., Li X., Li N., Wang J.H. – 2002 – Stilbenes from *Sphaerophysa salsula*. *Fitoterapia*, 73, 313-315.

McGahon A., Bissonette R.P., Schmitt M., Cotter K., Green D.R., Cotter T.G. – 1994 – Bcr-Abl maintains resistance of chronic myelogenous leukemia cells to apoptotic cell death. *Blood*, 83, 1179-1187.

McGahon J.A., Brown D.G., Martin S.J., Amarante-Mendes G.P., Cotter T.G., Cohen G.M., Green D.R. – 1997 – Down regulation of Bcr-Abl in K562 cells restores susceptibility to apoptosis: characterization of the apoptotic death. *Cell Death and Differentiation*, 4, 95-104.

Rimando A.M., Cuendet M., Desmarchelier C., Mehta R.G., Pezzuto J.M., Duke S.O. – 2002 – Cancer chemopreventive and antioxidant activities of pterostilbene, a naturally occurring analogue of resveratrol. *J. Agric. and Food Chem.*, 50, 3453-3457.

Roberti M., Pizzirani D., Simoni D., Rondanin R., Baruchello R., Bonora C., Buscemi F., Grimaudo S., Tolomeo M. – 2003 – Synthesis and biological evaluation of resveratrol and analogues as apoptosis-inducing agents. *J. Medic. Chem.*, 46, 3546-3554.

Schneider Y., Vincent F., Duranton B., Badolo L., Gosse F., Bergmann C., Nikolausa S., Francisa R. – 2000 – Anti-proliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes and wine, on human colonic cancer cells. *Cancer Letters*, 158, 85-91.

Vitrac X., Desmoulière A., Brouillaud B., Krisa S., Deffieux G., Barthe N., Rosenbaum J., Mérillon J.-M. – 2003 – Distribution of [<sup>14</sup>C]-trans-resveratrol, a cancer chemopreventive polyphenol, in mouse tissues after oral administration. *Life Science*, 72, 2219-2233.

Wieder T., Prokop A., Bagci B., Essmann F., Bernicke D., Schülze-Osthoff K., Dorken B., Schmalz H.G., Daniel P.T., Henze G. – 2001 – Piceatannol, a hydroxylated analog of the chemopreventive agent resveratrol, is a potent inducer of apoptosis in the lymphoma cell line BJAB and in primary, leukemic lymphoblasts. *Leukemia*, 15, 1735-1742.

L.  
VA

Ale:  
Giu

<sup>1</sup>Di  
<sup>2</sup>Di  
Tr  
<sup>3</sup>Di  
<sup>4</sup>Ag

Par:  
bilit  
Key  
bilit

1. I

I  
fami

N  
e dal

piant

umar

fenol

com

L:  
a zuc

Il glu

galati

galati

molti

antio:  
Stintz  
N:  
l'assu  
confr  
sclerc

QUAD. V