

**TASK FORCE DI ATENEO PER LA NUTRACEUTICA E GLI ALIMENTI
FUNZIONALI****Indice**

1. Task Force di Ateneo	pag. 1
2. Task force di Ateneo per la Nutraceutica e gli Alimenti Funzionali	pag. 1
3. Servizi offerti alle imprese	pag. 2
3.1. Trasferimento tecnologico	pag. 2
3.2. Supporto alle attività di ricerca e sviluppo di nuovi prodotti	pag. 3
3.2.1. Individuazione e ottimizzazione dei metodi estrattivi	pag. 3
3.2.2. Caratterizzazione chimica di alimenti ed estratti	pag. 3
3.2.3. Messa a punto di nuove forme di dosaggio e veicolazione	pag. 4
3.2.4. Studi preclinici <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	pag. 5
3.2.4. Studi clinici	pag. 6
3.3. Assistenza e consulenza in ambito regolatorio	pag. 7
3.3.2. Stesura di razionali scientifici e verifica delle formulazioni	pag. 7
3.3.2. Stesura e verifica di etichette e materiali informativi	pag. 7
3.3.3. Allestimento <i>application</i> per la richiesta di <i>health claims</i>	pag. 8
4. <i>Case hystory</i> – il caso “mela annurca”	pag.10
5. Altri riferimenti bibliografici	Pag.11

1. TASK FORCE DI ATENEO

L'Università di Napoli Federico II ha recentemente varato una nuova iniziativa battezzata "**Task Force di Ateneo**" (TFdA). Le TFdA costituiscono uno strumento agile ed efficace per promuovere collaborazioni di ricerca interdisciplinari e realizzare sinergie trasversali tra i dipartimenti, creando integrazioni tra competenze e conoscenze diverse ma complementari, requisiti, oggi più che mai, indispensabili per ottenere risultati innovativi. Le TFdA rappresentano, inoltre, uno strumento prezioso per stimolare e sviluppare rapporti con il territorio, condividendo con enti di ricerca e imprese le enormi potenzialità di competenze sia teoriche sia tecniche di ricercatori, per attivare scambi culturali e lo sviluppo di iniziative congiunte (<http://www.unina.it/ricerca/task-forces-di-ateneo>). Al momento le Task Force di Ateneo sono cinque:

- Nutraceutica e Alimenti Funzionali
- Blue Italian Growth
- Industria 4.0 e sviluppo sostenibile
- Studi su Microbioma
- Polimeri e Biopolimeri

2. TASK FORCE DI ATENEO PER LA NUTRACEUTICA E GLI ALIMENTI FUNZIONALI

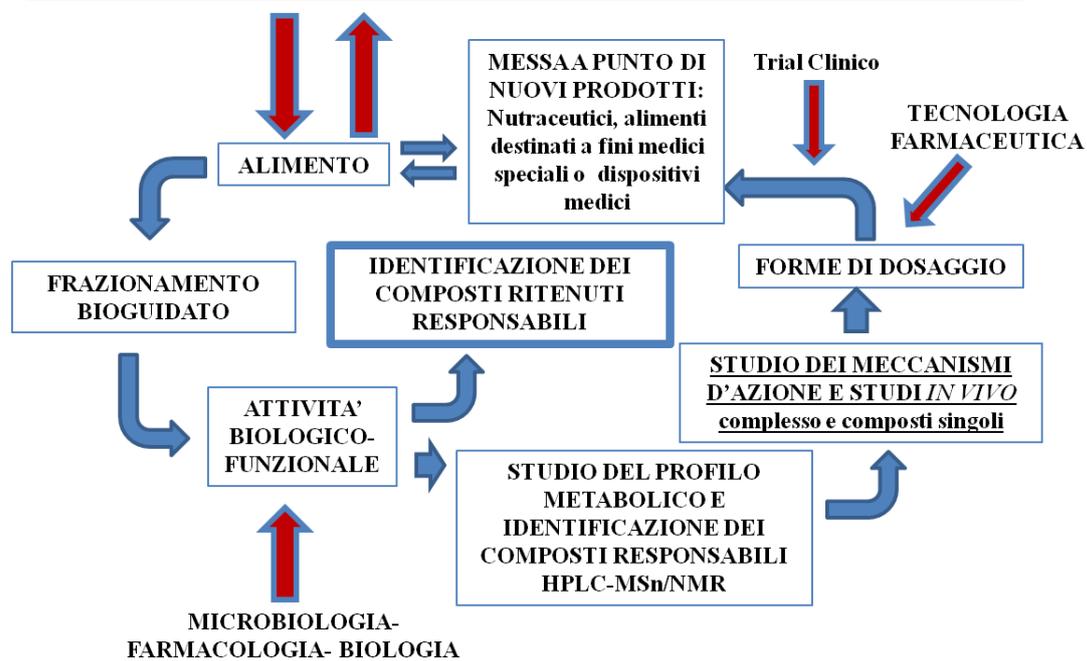
Nel 2018 è stata istituita la **Task Force di Ateneo per la Nutraceutica e gli Alimenti Funzionali**, tra i cui principali obiettivi vi è quello di fornire alle aziende che operano nel campo dei prodotti alimentari a valenza salutistica (quali integratori alimentari, alimenti destinati a fini medici speciali, alimenti arricchiti e, più in generale, alimenti funzionali) servizi volti a sviluppare nuovi prodotti, migliorarne la qualità garantendone, su basi scientifiche robuste, la sicurezza e l'efficacia, in accordo con la normativa di riferimento.

La multidisciplinarietà dei docenti e ricercatori, afferenti ai Dipartimenti di Farmacia e Medicina dell'Università di Napoli Federico II, garantisce la totale copertura delle competenze necessarie per la ricerca e lo sviluppo di prodotti innovativi e di elevata qualità, le cui proprietà siano certificate da studi condotti con elevato rigore metodologico, seguendo la regolamentazione in vigore e le linee guida emesse dalle principali istituzioni che operano nel campo dei prodotti a valenza nutraceutica e della certificazione della qualità.

3. SERVIZI OFFERTI ALLE AZIENDE

I servizi messi a disposizione delle aziende di prodotti salutistici riguardano tutte le fasi della filiera produttiva che dall'idea portano alla produzione di prodotti alimentari ad attività nutraceutica con il coinvolgimento di docenti e ricercatori esperti di Chimica, Tecnologia Farmaceutica, Farmacologia, Biologia Cellulare e Molecolare, Legislazione Alimentare.

NUTRACEUTICAL PROCESS



3.1. TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

Il trasferimento delle tecnologie e dei prodotti sviluppati all'interno dell'Ateneo e, in particolare, dei Dipartimenti coinvolti nella TFdA permetterà di potenziare i legami tra il mondo della ricerca universitaria e quello dell'industria.



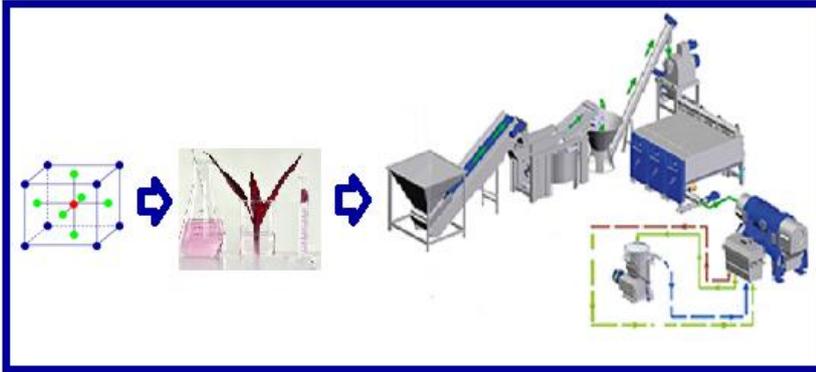
Per valorizzare il know-how prodotto in Ateneo, le conoscenze su nuovi prodotti, derivanti dalla ricerca svolta presso i Dipartimenti afferenti alla TFdA, ottenuti a partire da alimenti funzionali, di origine sia animale sia vegetale, da impiegare, tal quali o previa estrazione, quali ingredienti di prodotti salutistici, verranno condivise con le imprese interessate, con l'obiettivo di favorire la realizzazione di progetti congiunti a livello locale, nazionale e internazionale,

- condividendo con le imprese partner anche le informazioni sulle opportunità di finanziamento della ricerca e i relativi strumenti finanziari (europei, nazionali e regionali);
- garantendo il supporto nella redazione dei progetti di ricerca;
- supportando le attività di registrazione dei brevetti e della loro valorizzazione economica.

3.2 SUPPORTO ALLE ATTIVITA' DI RICERCA E SVILUPPO

3.2.1 Individuazione e ottimizzazione dei metodi estrattivi

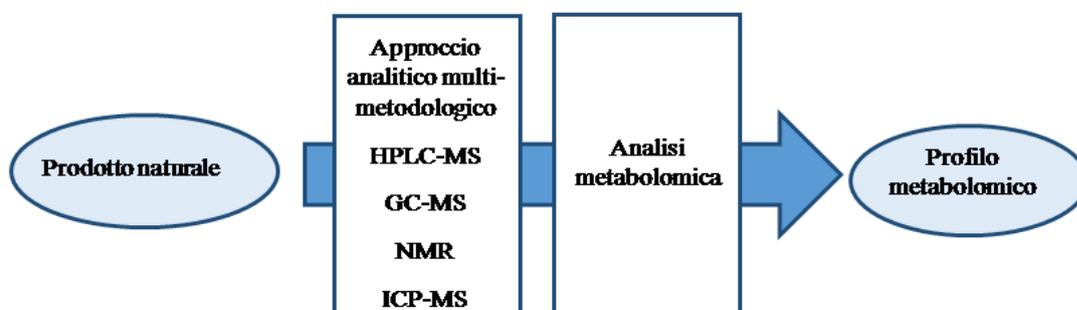
I laboratori chimici della TFDa possiedono tutta la strumentazione e le facilities necessarie per la messa a punto e l'ottimizzazione con approccio statistico (Design of Experiment – DoE) dei metodi estrattivi, con la finalità di arricchire gli estratti dei componenti bioattivi, impiegando condizioni sperimentali applicabili anche a livello industriale per rendere più veloce e semplice la procedura di *scale-up*.



3.2.2. Caratterizzazione chimica di alimenti ed estratti

Mediante un approccio multimetodologico con l'impiego di tecniche analitiche avanzate (quali tecniche cromatografiche accoppiate con la spettrometria di massa, risonanza magnetica nucleare,...), in genere non disponibili nei comuni laboratori di analisi degli alimenti, sarà possibile definire il profilo metabolico degli estratti da impiegare quali ingredienti alimentari, valutando anche:

1. la riproducibilità della composizione chimica degli estratti in funzione delle condizioni climatiche e geografiche di coltura delle specie da cui sono ottenuti;
2. determinare sia qualitativamente che quantitativamente i markers fitochimici;
3. valutare l'eventuale presenza di componenti non nutrizionali/o con una potenziale attività tossicologica.



3.2.3. Messa a punto di nuove forme di dosaggio e veicolazione

Nell'ambito della TFdA sono presenti laboratori di Tecnologia Farmaceutica dove, sulla base degli ingredienti costituenti un integratore alimentare, possono essere individuate e ottimizzate le forme di dosaggio maggiormente compatibili con la formula stabilita, prevedendo l'utilizzo di ingredienti microincapsulati per minimizzare le interazioni con l'ambiente e/o gli altri componenti del prodotto e l'impiego di additivi conservanti o antiossidanti secondo la legislazione vigente. Per valutare la fattibilità della formulazione dal punto di vista tecnologico possono, inoltre, essere condotte opportune verifiche con prove di laboratorio e predisposti lotti pilota, coerentemente con le criticità dei processi applicati.

Tra i servizi offerti dai laboratori di Tecnologia Farmaceutica, vi sono: 1) la messa a punto di forme di veicolazione che aumentino la bioaccessibilità e biodisponibilità dei composti ad attività nutraceutica da impiegare negli integratori alimentari, 2) la realizzazione di studi di stabilità per la definizione della shelf-life e 3) l'esecuzione di studi farmacocinetici per la determinazione dei parametri C_{max} , T_{max} , AUC di composti bioattivi in modelli animali e nell'uomo.



3.2.4. Studi preclinici in vitro e in vivo

I laboratori di biologia cellulare e molecolare della TFdA sono attrezzati per l'impiego di modelli cellulari e animali riportati nella letteratura scientifica o appositamente allestiti utili per identificare le proprietà nutraceutiche e i meccanismi di azione di estratti di origine naturale e di biomolecole pure.

Le piattaforme biologiche ad oggi disponibili nei laboratori della TFdA per la Nutraceutica coprono un ampio range di contesti biologici, dalla misurazione del potenziale leptinogenico di composti nutraceutici all'effetto degli stessi su reazioni chiave del metabolismo cellulare come glicolisi, lipogenesi e colesterogenesi. Inoltre, sono impiegati diversi modelli murini di malattie metaboliche e di numerose linee cellulari umane da quelle gastrointestinali a quelle neuronali, epatiche e renali. Sono stati inoltre sviluppati:

- test biochimici specifici e piattaforme di *screening* utili a testare l'effetto delle biomolecole sull'omeostasi energetica cellulare, sulla crescita, la proliferazione e lo stato di differenziazione di cellule sia neoplastiche sia non tumorali;
- modelli *in vitro*, *in vivo* ed *ex vivo* per lo studio della risposta immunitaria innata e acquisita, per lo studio della risposta flogistica a livello del tratto gastro-intestinale (GI), muscolo-scheletrico (MS) e del sistema nervoso centrale (SNC), per lo studio dell'omeostasi vascolare.

Il laboratorio dispone di apparecchiature **i**) per l'estrazione e l'analisi del materiale genetico (DNA e RNA) e macchine PCR e *RealTime* PCR; **ii**) per la manipolazione di acidi nucleici (clonaggio, amplificazione e ricombinazione di vettori di espressione); **iii**) per l'analisi di proteine mediante test biochimici (*Western Blot*), **iv**) per test cellulari (cell counter a fluorescenza e microscopi digitali per la visualizzazione e l'imaging di colture cellulari); **v**) per l'analisi metabolomica di cellule e tessuti trattati con sostanze nutraceutiche.



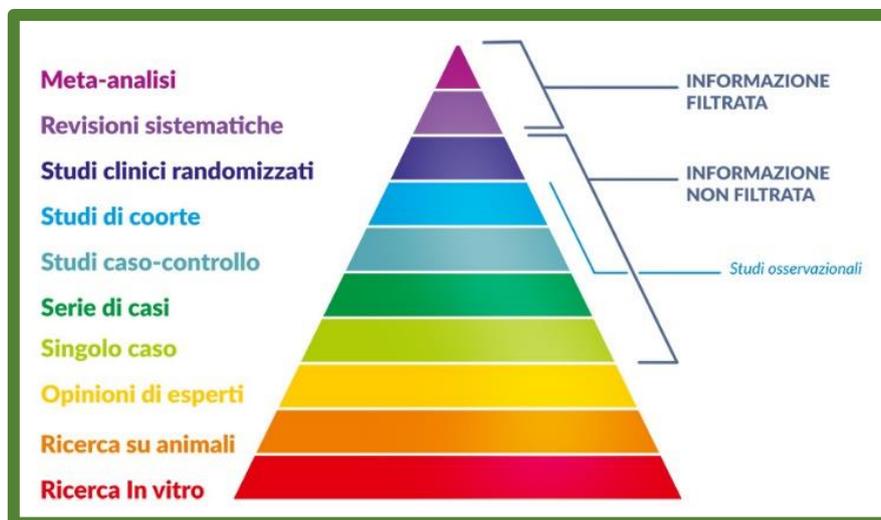
3.2.4. Studi clinici



Le linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari, stilate dalla Direzione Generale per l'Igiene, la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione -Ufficio IV Ex Dgsan del Ministero della Salute, riportano che *“in campo alimentare è possibile effettuare sperimentazioni in vitro, in vivo su modelli animali e sull'uomo, aventi come oggetto alimenti come di seguito definiti. Tali sperimentazioni devono basarsi su un razionale scientifico correttamente formulato, che tenga conto della tipologia di alimento/ingrediente/sostanza da testare, ed essere condotte ispirandosi ai principi generali della buona pratica clinica (Good Clinical Practice, GCP) e di laboratorio (Good Laboratory Practice, GLP).”*

Nell'ambito della TFDa è stato, pertanto, istituito un gruppo di lavoro che organizza e coordina gli studi clinici per dimostrare la sicurezza e l'efficacia degli integratori alimentari nell'uomo. Tali studi clinici sono prevalentemente realizzati presso le Cooperative dei Medici di Medicina Generale. Il gruppo si occupa, in particolare, della predisposizione della documentazione da presentare ai Comitati Etici delle Cooperative, della notifica al Ministero della Salute dello studio clinico, della stipula dell'assicurazione a copertura di possibili rischi a cui i pazienti aderenti alla sperimentazione possono essere soggetti, del calcolo mediante power analysis della numerosità campionaria, della definizione del tipo di studio (randomizzato, controllato, in singolo o doppio cieco, mono o pluricentrico, a gruppi paralleli o cross-over...), della raccolta dei risultati e della loro elaborazione statistica.

Il continuo confronto tra il gruppo di lavoro e i medici di Medicina Generale permette di impostare gli studi clinici tenendo conto della natura del prodotto testato che si configura dal punto di vista regolatorio come un alimento e non come un farmaco.



3.3. ASSISTENZA E CONSULENZA IN AMBITO REGOLATORIO

3.3.2. Stesura di razionali scientifici e verifica delle formulazioni

Per selezionare gli ingredienti (vitamine, sali minerali, estratti vegetali e/o sostanze a effetto nutritivo o fisiologico) da impiegare in un integratore alimentare finalizzato al mantenimento di una determinata condizione fisiologica, presso il Dipartimento di Farmacia sono presenti gruppi di lavoro impegnati nella stesura dei razionali scientifici a supporto dell'impiego di ingredienti ammessi dalla normativa nazionale ed europea. In particolare, il gruppo di lavoro svolge 1) ricerche bibliografiche nei seguenti database delle pubblicazioni sul tema degli ultimi 10 anni, con particolare attenzione a quelle pubblicate negli ultimi 5 anni (*Cochrane databases, Medline, Pubmed, Scopus, Web of Science (ISI Web of Knowledge), Science Direct, Embase*), 2) seleziona le pubblicazioni in cui il lavoro sperimentale è stato condotto con elevato rigore metodologico, 3) predispose un report che, in genere, riporta i seguenti capitoli: 1) introduzione sullo stato fisiologico alterato a cui si vuole rispondere con il prodotto, 2) elenco degli ingredienti che potenzialmente potrebbero essere utilizzati nel mantenimento delle condizioni fisiologiche ottimali e indicazione dei meccanismi d'azione (qualora noti), 3) individuazione degli ingredienti da impiegare per la realizzazione del nuovo integratore alimentare, a seguito della valutazione dei dati di letteratura raccolti mediante lo svolgimento del lavoro sopra riportato.



3.3.2. Stesura e verifica di etichette e materiali informativi

La normativa in vigore prevede regole precise per la stesura dell'etichetta dei prodotti alimentari, inclusi gli integratori alimentari. Nell'ambito del supporto alle imprese a livello regolatorio, si procederà alla stesura dell'etichetta, che prevede l'inserimento di: lista degli ingredienti, tabella nutrizionale (che comprende il calcolo dei valori nutrizionali di riferimento da inserire nella tabella nutrizionale), eventuali claims nutrizionali e/o salutistici, modalità d'uso, avvertenze, peso netto, durata di conservazione, condizioni di conservazione e uso sicuro, allergeni, nome - indirizzo - ragione sociale dell'operatore alimentare.

Inoltre, su richiesta potranno essere prodotti Slide KIT specifici per i prodotti studiati, quali foglietti illustrativi, schede tecniche, depliant per il pubblico, materiale informativo rivolto sia ai consumatori sia agli operatori professionali, e materiale scientifico per la formazione del personale deputato all'informazione tecnico-scientifica del prodotto al momento della sua immissione in commercio).



3.3.2. *Allestimento application per la richiesta di health claims*

Il numero limitato di indicazioni salutistiche ad oggi autorizzate da impiegare per comunicare al consumatore le proprietà biologiche degli alimenti e, in particolare, degli integratori alimentari, ha indotto la TFdA a organizzare un ulteriore servizio finalizzato all'allestimento di *application* da presentare, tramite il Ministero della Salute, a EFSA secondo le linee guida emanate dall'*Authority* europea per la sicurezza alimentare (Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of a health claim application. EFSA Journal 2017;15(1):4680).

Il gruppo di lavoro impegnato in questa attività esegue dapprima uno studio di fattibilità per verificare se l'attività salutistica che deve essere rivendicata per un integratore alimentare ricade nel caso dei claim di riduzione di fattore di rischio di malattia (secondo l'art. 14.1 del Regolamento (EC) No 1924/2006), che viene ritenuta la rivendicazione salutistica per la quale è possibile, mediante studi clinici condotti su soggetti sani, dimostrare l'efficacia di un prodotto.

Qualora lo studio di fattibilità indichi che l'effetto vantato ricade in questa categoria di claim, si procede con la valutazione dei dati di letteratura per verificare se sono presenti sufficienti evidenze scientifiche per dimostrare una relazione causa-effetto tra il consumo di uno specifico e caratterizzato prodotto alimentare e l'effetto di riduzione di un fattore di rischio correlato a una malattia.

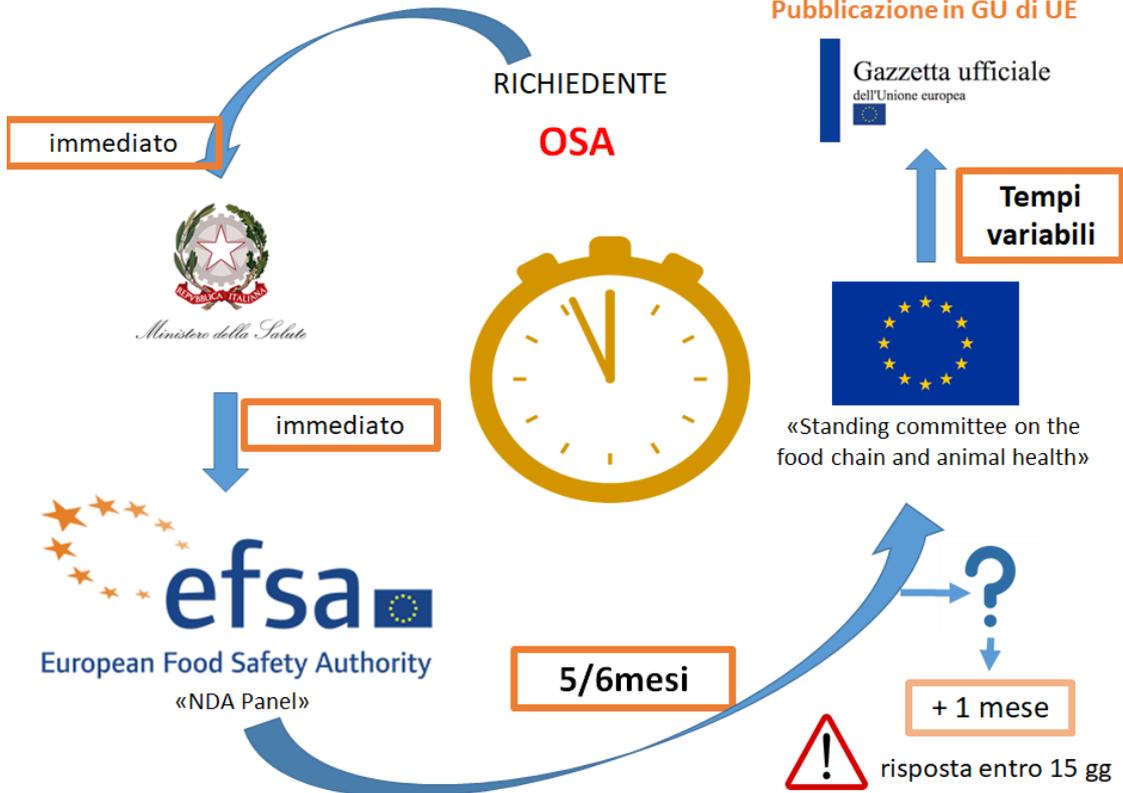
Se anche questo secondo studio ha un esito positivo, il gruppo di lavoro procede con la predisposizione dell'*application* che consta delle seguenti parti:

1. → Dati tecnici e amministrativi
2. → Caratteristiche dell'alimento/del costituente
3. → Caratteristiche dell'effetto benefico (claim)
4. → Identificazione di dati scientifici pertinenti
5. → Riassunto di tutti gli studi identificati nella parte 4
6. → Allegati

Nel caso, invece, le evidenze scientifiche pubblicate in letteratura non siano sufficienti a supportare adeguatamente la richiesta di un claim, si esegue un ulteriore studio di fattibilità volto a progettare nuovi studi clinici su soggetti sani il cui *outcome* primario sia la dimostrazione della riduzione (o comunque modifica in senso positivo) di un fattore di rischio di malattia.

Qualora si pongano tutte le condizioni sopra riportate si procede alla stesura dell'*application*.

STEP per la richiesta di un claim e relative TEMPISTICHE:



4. CASE HISTORY – IL CASO “MELA ANNURCA”



Il percorso di studi sopra descritto è stato applicato in numerosi casi, tra cui quello che ha portato alla produzione di una linea di integratori alimentari contenenti un estratto di mela annurca campana.

In particolare, per arrivare alla produzione di tali integratori alimentari sono stati condotti gli studi sopra descritti che hanno portato:

- 1) alla selezione di un alimento di uso corrente, quale la mela annurca, da cui produrre l'estratto impiegato come ingrediente degli integratori alimentari,
- 2) alla determinazione della sua composizione chimica e del profilo metabolico del frutto,
- 3) all'identificazione delle sue proprietà biologico-funzionali mediante studi *in vitro*, e *in vivo*,
- 4) all'identificazione dei suoi componenti biologicamente attivi, le procianidine, e del meccanismo d'azione attraverso il quale svolgono il loro effetto biologico,
- 5) alla determinazione della bioaccessibilità e biodisponibilità dei componenti attivi,
- 6) alla messa a punto di un adeguato metodo estrattivo su scala industriale e di una formulazione che permetta lo svolgimento delle proprietà biologiche dell'estratto,
- 7) alla preparazione di un lotto pilota per lo svolgimento di studi clinici volti a dimostrare nell'uomo sia la sicurezza sia gli effetti salutistici derivanti dal consumo dell'integratore alimentare.

A seguito vengono riportati gli articoli scientifici pubblicati su riviste internazionali ad alto impatto che attestano gli studi svolti sulla mela annurca, sull'estratto da essa ottenuto e sul prodotto finito cioè sugli integratori alimentari attualmente in commercio.





Food Chemistry

Volume 140, Issue 4, 15 October 2013, Pages 614-622



Nutraceutical potential of polyphenolic fractions from Annurca apple (*M. pumila* Miller cv Annurca)

¹Tenore GC, ²Campiglia P, ³Stiuso P, ¹Ritieni A, ¹Novellino E

¹Department of Medicinal Chemistry, Università di Napoli Federico II, Via D. Montesano 49, 80131 Napoli, Italy

²Department of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, University of Salerno, Via Ponte Don Melillo, 1, 84084 Salerno, Italy

³Department of Biochemistry and Biophysics, Second University of Naples, Napoli, Italy

Abstract

The capacities of polyphenolic extracts from Annurca apple peel and flesh to inhibit the glucose and cholesterol uptake by HepG2 cells were evaluated, and compared with those of other conventional cultivars, such as Red Delicious (RD), Pink Lady (PL), Fuji (F) and Golden Delicious (GD). RD peels exhibited the best hypoglycaemic effects, while Annurca flesh appeared the most active in reducing cell cholesterol uptake among the cultivars tested. The influence of the apple polyphenolic extracts on the cell proliferation and oxidative stress was also evaluated. Particularly, RD, Annurca and PL peels decreased proliferation by a 62.5%, 48.0% and 37.5%, respectively, probably due to their prooxidant capacity. Conversely, flesh extracts appeared more protective of cells than peels: Annurca and RD, particularly, proved to be able of increasing proliferation by a 32.2% and 11.1%, respectively, probably due to their capacity of reducing cell physiological radical levels of a 33.3% and 19.9%, respectively.

Riassunto

È stata valutata la capacità di inibire il riassorbimento di glucosio e colesterolo utilizzando la linea cellulare HepG2 degli estratti polifenolici ottenuti da buccia e polpa di mela Annurca; Tali attività, inoltre, sono state messe a confronto con quelle di altre cultivar convenzionali, quali Red Delicious (RD), Pink Lady (PL), Fuji (F) e Golden Delicious (GD). La buccia di RD mostra il migliore effetto ipoglicemizzante, mentre la polpa di Annurca sembra essere la più attiva nel ridurre il riassorbimento di colesterolo, rispetto a tutte le altre cultivar testate. È stata, inoltre, valutata l'influenza dell'estratto polifenolico di mela su proliferazione cellulare e stress ossidativo. In particolare, la buccia di RD, Annurca e PL riducono la proliferazione cellulare del 65.2%, 48.0% e 37.5%, rispettivamente, il che è probabilmente dovuto alla loro capacità pro-ossidante. Al contrario, gli estratti di polpa sembrano esercitare un'azione protettiva sulle cellule maggiore rispetto alla buccia: in particolare, Annurca e RD sono capaci di aumentare la proliferazione del 32.2% e 11.1%, rispettivamente, il che è probabilmente dovuto alla loro capacità di ridurre i fisiologici livelli cellulari di radicali del 33.3% e del 19.9%, rispettivamente.



Food Chemistry

Volume 141, Issue 4, 15 December 2013, Pages 3519-3524



In vitro bioaccessibility, bioavailability and plasma protein interaction of polyphenols from Annurca apple (*M. pumila* Miller cv Annurca)

¹Tenore GC, ²Campiglia P, ¹Ritieni A, ¹Novellino E

¹Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Via D. Montesano 49, 80131 Napoli, Italy

²Department of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, University of Salerno, Via Ponte Don Melillo, 1, 84084 Salerno, Italy

Abstract

The in vitro bioaccessibility, bioavailability and plasma protein interaction of polyphenols from Annurca apple and other conventional cultivars were evaluated. Salivary digestion concentrated into the medium 27-35% of native apple polyphenols, suggesting the potential bioavailability through the oral mucosal epithelium of significant amounts of bioactive compounds that could be gastric sensitive and/or poorly absorbed in the intestine. Annurca flesh revealed the highest content and provided the best intestinal bioaccessibility and bioavailability of oligomeric procyanidins among all of the apple peel and flesh tested. Since 49.4% of native procyanidins were not absorbed, they are expected to accumulate in the intestinal lumen where a potential inhibition capacity of cellular cholesterol uptake could be assumed. The permeated procyanidins (6.7% of their native pattern, 12.0% of intestinal procyanidins) significantly bound (58.7%) to plasma HDLs, suggesting a major role in cholesterol metabolism. Our results would indicate Annurca apple and its potential nutraceuticals as effective in the regulation of plasma cholesterol levels.

Riassunto

Sono state valutate bioaccessibilità, biodisponibilità e interazione con le proteine plasmatiche dei polifenoli della mela Annurca e di altre cultivar convenzionali. Durante la digestione salivare, nel mezzo, si concentra il 27-35% degli originari polifenoli della mela, suggerendo la potenziale biodisponibilità attraverso l'epitelio della mucosa orale di una significativa quantità di composti bioattivi, i quali potrebbero essere alla digestione gastrica e/o scarsamente assorbiti nell'intestino. La polpa di mela Annurca si è rivelata la più ricca in procianidine oligomeriche e fornisce la migliore bioaccessibilità e biodisponibilità intestinale di tali composti, rispetto a tutte le bucce e polpe testate. Poiché il 49.4% delle procianidine originarie non viene assorbito, esse tendono ad accumularsi nel lume intestinale dove è plausibile pensare che esercitino una potenziale azione di inibizione del riassorbimento cellulare di colesterolo. Le procianidine che attraversano la mucosa intestinale (6.7% del profilo originario, 12.0% delle procianidine intestinali) legano significativamente (58.7%) le HDL plasmatiche, suggerendone un importante ruolo nel metabolismo del colesterolo. I nostri risultati indicherebbero la mela Annurca e il suo potenziale nutraceutico come efficaci nella regolazione dei livelli plasmatici di colesterolo.



Food Research International

Volume 63, Part B, September 2014, Pages 252-257



Effects of Annurca apple polyphenols on lipid metabolism in HepG2 cell lines: A source of nutraceuticals potentially indicated for the metabolic syndrome

¹Tenore GC, ¹Calabrese G, ²Stiuso P, ¹Ritieni A, ¹Giannetti D, ¹Novellino E

¹Department of Pharmacy, Università di Napoli Federico II, Via D. Montesano 49, 80131 Napoli, Italy

²Department of Biochimica, Biofisica e Patologia Generale, Second University of Naples, Naples, Italy

Abstract

The influence of polyphenolic extracts from Annurca apple peel and flesh on lipid metabolism in human hepatocellular liver carcinoma (HepG2) cell lines was evaluated, and compared with those of other conventional cultivars, such as Red Delicious (RD), Pink Lady (PL), Fuji (F) and Golden Delicious (GD). Annurca flesh revealed the best inhibition capacity against lipase activity, and triglyceride levels in the cell medium increased by almost 20 times above control levels. Incubation with Annurca flesh polyphenols enhanced low-density lipoproteins (LDL) receptor binding activity by 40% and led to an increase in Apolipoprotein A1 (ApoA1) cell expression of 33.3% above control levels. Experimental data would indicate for Annurca flesh polyphenols a significant hypolipidemic potential in comparison with other more common apple cultivars, thus leading to hypothesise a helpful role in the prevention and care of diseases in subjects affected by metabolic syndrome and to propose the possibility of formulating therapeutically useful nutraceutical products. Undoubtedly, further *in vivo* and clinical studies are needed to confirm such healthy effects through diet.

Riassunto

È stata valutata l'influenza degli estratti polifenolici di buccia e polpa di mela Annurca sul metabolismo lipidico in linee di carcinoma epatocellulare umano (HepG2), ed è stata comparata con quella di altre cultivar convenzionali, quali Red Delicious (RD), Pink Lady (PL), Fuji (F) and Golden Delicious (GD). La polpa di Annurca si è dimostrata possedere la migliore capacità di inibizione dell'attività della lipasi, mentre i livelli di trigliceridi aumentavano nel mezzo cellulare di circa 20 volte oltre i livelli di controllo. L'incubazione con polifenoli della polpa di Annurca aumentava l'attività di legame al recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDL) del 40% e portava a un aumento dell'espressione cellulare di Apolipoproteina A1 (ApoA1) del 33,3% sopra i livelli di controllo. I dati sperimentali indicherebbero per i polifenoli della polpa di Annurca un significativo potenziale ipolipidizzante rispetto ad altre cultivar di mele più comuni, portando così a ipotizzare un ruolo utile nella prevenzione e cura delle malattie nei soggetti affetti da sindrome metabolica e a proporre la possibilità di formulare prodotti nutraceutici terapeutamente utili. Fuori ogni dubbio, sono necessari ulteriori studi *in vivo* e clinici per confermare tali effetti salutistici attraverso la dieta.



ELSEVIER

Food Research International

Volume 76, Part 3, October 2015, Pages 466-477



Detailed polyphenolic profiling of Annurca apple (*M. pumila* Miller cv Annurca) by a combination of RP-UHPLC and HILIC, both hyphenated to IT-TOF mass spectrometry

¹Sommella E, ¹Pepe G, ¹Pagano F, ²Ostacolo C, ²Tenore GC, ³Russo MT, ²Novellino E, ⁴Manfra M, ¹Campiglia P

¹Department of Pharmacy, University of Salerno, Via Giovanni Paolo II 132, I-84084 Fisciano, SA, Italy.

²Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Via D. Montesano 49, I-80131 Napoli, Italy.

³Department of Agriculture, Laboratory of Food Chemistry, University of Reggio Calabria Feo di Vito, 89100 Reggio Calabria, Italy.

⁴Department of Science, University of Basilicata, Viale dell'Ateneo Lucano 10, I-85100 Potenza, Italy.

Abstract

Annurca apple, a Southern Italian cultivar, possesses not only a particular taste and flavor, different from other types of apple, but also several healthy properties. With the aim to thoroughly elucidate the polyphenolic profile of this variety, listed as Protected Geographical Indication product, an extensive qualitative profiling of Annurca apple polyphenolic peel extract was carried out, by employing a combination of ultra high performance reversed phase (RP-UHPLC) and hydrophilic liquid chromatography (HILIC) coupled to ion trap-time of flight (IT-TOF) mass spectrometry. A total of 63 compounds were tentatively identified, 25 of which not reported in Annurca apple extract so far. Furthermore, thanks to the different selectivity obtained with the HILIC, in combination with accurate mass measurements, an improved separation and detection of procyanidins, was obtained. Moreover, the obtained profiles were compared with those of a conventional variety, such as Red Delicious (RD), highlighting their differences. This work contributes to increase the knowledge about the polyphenolic fingerprint of this typical apple

Riassunto

La mela Annurca, una cultivar del sud Italia, possiede non solo un gusto e un sapore particolari, diversi dagli altri tipi di mela, ma anche molte proprietà salutistiche. Al fine di delineare il profilo polifenolico completo di questa varietà, elencata come prodotto di Indicazione Geografica Protetta (IGP), è stata condotta un'estesa analisi qualitativa dell'estratto polifenolico di bucce di mela Annurca, impiegando una combinazione di cromatografia a fase inversa ad altissime prestazioni (RP-UHPLC) e cromatografia ad interazione idrofilica (HILIC) accoppiata alla spettrometria di massa a trappola ionica/tempo di volo (IT-TOF). Sono stati identificati 63 composti in totale, 25 dei quali non sono stati riportati finora nell'estratto di mela Annurca. Inoltre, grazie alla diversa selettività ottenuta con la tecnica cromatografica ad interazione idrofilica (HILIC), in combinazione con accurate misurazioni di massa, è stata ottenuta una migliore separazione e rilevazione delle procianidine. In aggiunta, i profili ottenuti sono stati confrontati con quelli di una varietà convenzionale, come Red Delicious (RD), evidenziandone le differenze. Questo lavoro contribuisce ad aumentare la conoscenza del profilo polifenolico di questa tipica varietà di mele.



First published: 30 August 2016 | <https://doi.org/10.1002/jsfa.8016>

Annurca (*Malus pumila* Miller cv. Annurca) apple as a functional food for the contribution to a healthy balance of plasma cholesterol levels: results of a randomized clinical trial

¹Tenore GC, ²Caruso D, ³Buonomo G, ¹D'Urso E, ²D'Avino M, ⁴Campiglia P, ¹Marinelli L, ¹Novellino E

¹Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, 80131 Naples, Italy.

²Department of Internal Medicine, Hospital Cardarelli, 80131 Naples, Italy.

³Coop. Samnium Medica, 82037 Benevento, Italy.

⁴Department of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, University of Salerno, 84084 Salerno, Italy.

Abstract

Recent human studies have evaluated the effect of daily apple consumption on plasma cholesterol level, which is recognized as an important risk factor for cardiovascular disease (CVD). Nevertheless, slightly significant effects have been generally registered although consuming more than two apples a day for several weeks. This study describes the influence of daily consumption of Annurca apples on the cholesterol levels of mildly hypercholesterolaemic healthy subjects. A monocentric, randomized, parallel-group, placebo-controlled, 4-month study was conducted. The subjects (n = 250) were randomly assigned to five treatment groups (each one of 50 subjects: 28 men and 22 women). Four groups were administered one apple per day among the following: Red Delicious, Granny Smith, Fuji, Golden Delicious. The fifth group was asked to consume two Annurca apples per day, since the weight of this cultivar is on average half that of the commercial ones considered in this study. Comparing results, Annurca led to the most significant outcome, allowing a reduction in total and low-density lipoprotein cholesterol levels by 8.3% and 14.5%, respectively, and an increase in high-density lipoprotein cholesterol levels by 15.2% (all P < 0.001). Our data would reasonably indicate Annurca apple as a useful tool to contribute to the prevention of CVD risk through normal diet.

Riassunto

Recenti studi condotti sull'uomo hanno valutato l'effetto del consumo giornaliero di mela sui livelli plasmatici di colesterolo, il che è considerato un importante fattore di rischio di malattie cardiovascolari (CVD). Nondimeno, sono stati registrati effetti leggermente significativi anche se si consumano più di due mele al giorno per diverse settimane. Questo studio descrive l'influenza del consumo giornaliero di mela Annurca sui livelli di colesterolo in soggetti sani moderatamente ipercolesterolemici. È stato condotto uno studio monocentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato con placebo, della durata di 4 mesi. I soggetti (n= 250) sono stati casualmente assegnati

a cinque gruppi di trattamento (ciascuno di 50 soggetti: 28 maschi e 22 femmine). A quattro gruppi fu somministrata una mela al giorno tra le seguenti: RedDelicious, Granny Smith, Fuji, Golden Delicious. Al quinto gruppo è stato chiesto di consumare due mele Annurche al giorno, dal momento che il peso di questa cultivar è in media la metà di quelle commerciali considerate in questo studio. Comparando i dati finali, la mela Annurca ha dato il risultato più significativo, determinando una riduzione dei livelli di colesterolo totale e lipoproteine a bassa densità dell'8.3 e 14.5%, rispettivamente, e un aumento dei livelli delle lipoproteine ad alta densità del 15.2% ($P < 0.001$, per tutte le analisi). I nostri dati possono ragionevolmente indicare la mela Annurca come uno strumento utile per contribuire alla prevenzione del rischio di CVD attraverso una dieta normale.



Mary Ann Liebert, Inc. publishers

JOURNAL OF MEDICINAL FOOD

Journals

Search

Alerts

[J Med Food](#). 2017 Mar 1; 20(3): 288–300.

PMCID: PMC5361772

 Published online 2017 Mar 1. doi: [10.1089/jmf.2016.0152](https://doi.org/10.1089/jmf.2016.0152)

 PMID: [28296588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296588/)

A Healthy Balance of Plasma Cholesterol by a Novel Annurca Apple-Based Nutraceutical Formulation: Results of a Randomized Trial

¹Tenore GC, ²Caruso D, ³Buonomo G, ²D'Avino M, ⁴Campiglia P, ¹Marinelli L, ¹Novellino E

¹Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Naples, Italy.

²Department of Internal Medicine, Hospital Cardarelli, Naples, Italy.

³Coop. Sannium Medica, Benevento, Italy.

⁴Department of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, University of Salerno, Salerno, Italy

Abstract

Cardiovascular diseases are nowadays preferential targets of preventive medicine through a straightforward therapy on lipid profile. However, statins, the first-line lipid-lowering drug therapy, specifically act on low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), having a modest effect on plasma high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentrations. Today, a number of novel HDL-targeted therapies are emerging, along with unexpected side effects. Thus, novel and possibly safe substances, able to correct impaired lipid profile in humans, are still in great demand. Herein, based on encouraging clinical data, we formulated a nutraceutical product (AppleMetS®, AMS), based on a polyphenolic extract from Annurca apple, and demonstrated that two capsules a day of AMS, after one month, have a LDL-C lowering outcome equivalent to 40 mg of simvastatin or 10 mg of atorvastatin. Nevertheless, different from statin-based therapy, AMS exerted a notable effect on HDL (+49.2%). Based on the trial results, we can assert that AMS formulation could effectively integrate the current therapeutic arsenal to correct impaired lipid profile in humans. Specifically, AMS may be considered a complementary and/or alternative safe substance suitable for the treatment of mildly hypercholesterolemic subjects who do not present occurrence of atheromatous plaques yet.

Riassunto

Le malattie cardiovascolari sono ad oggi gli obiettivi preferenziali della medicina preventiva attraverso una terapia diretta sul profilo lipidico. Tuttavia, le statine, la terapia farmacologica ipolipemizzante di prima linea, agiscono specificamente sul colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C), con un modesto effetto sulle concentrazioni plasmatiche di colesterolo lipidico ad alta densità (HDL-C). Oggi stanno emergendo una serie di nuove terapie mirate alle HDL, insieme a effetti collaterali inattesi. Pertanto sono ancora molto richieste, sostanze nuove e potenzialmente sicure, in grado di correggere un profilo lipidico alterato. Sulla base di dati clinici incoraggianti, abbiamo formulato un prodotto nutraceutico (AppleMetS®, AMS), a base di estratto polifenolico di mela Annurca, e abbiamo dimostrato che due capsule al giorno di AMS, dopo un mese, hanno un portato a una riduzione dell'LDL-C equivalente a 40 mg di simvastatina o 10 mg di atorvastatina. Tuttavia, a differenza della terapia a base di statine, l'AMS ha esercitato un notevole effetto sulle

HDL (+ 49,2%). Sulla base dei risultati di questo studio, possiamo affermare che la formulazione di AMS potrebbe integrare efficacemente l'attuale arsenale terapeutico per correggere un profilo lipidico alterato nell'uomo. In particolare, l'AMS può essere considerato una sostanza complementare e/o alternativa sicura adatta per il trattamento di soggetti lievemente ipercolesterolemici che non presentano ancora placche ateromatose.



[BMC Complement Altern Med.](#) 2017; 17: 200.

PMCID: PMC5381082

Published online 2017 Apr 5. doi: [10.1186/s12906-017-1666-7](https://doi.org/10.1186/s12906-017-1666-7)

PMID: [28381226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381226/)

Annurca apple (*M. pumila* Miller cv Annurca) extracts act against stress and ageing in *S. cerevisiae* yeast cells

¹Stirpe M, ¹Palermo V, ¹Bianchi MM, ²Silvestri R, ¹Falcone C, ³Tenore G, ³Novellino E, ⁴Mazzoni C

¹Pasteur Institute-Cenci Bolognetti Foundation, Department of Biology and Biotechnology 'Charles Darwin', Sapienza University of Rome, Piazzale Aldo Moro 5, 00185, Rome, Italy.

²Pasteur Institute-Cenci Bolognetti Foundation, Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco, Sapienza University of Rome, Piazzale Aldo Moro 5, I-00185, Rome, Italy.

³Department of Pharmacy, University of Naples "Federico II", Naples, Italy.

⁴Pasteur Institute-Cenci Bolognetti Foundation, Department of Biology and Biotechnology 'Charles Darwin', Sapienza University of Rome, Piazzale Aldo Moro 5, 00185, Rome, Italy.

Abstract

During the past years, a number of studies have demonstrated the positive effect of apple on ageing and different diseases such as cancer, degenerative and cardiovascular diseases. The unicellular yeast *Saccharomyces cerevisiae* represents a simple eukaryotic model to study the effects of different compounds on lifespan. We previously demonstrated that apple extracts have anti-ageing effects in this organism because of their antioxidant properties. In particular, the effect is related to the presence in this fruit of polyphenols, which give a large contribution to the antioxidant activity of apples. We used a clonogenic assay to assess the viability and the resistance to oxidative stress of *S. cerevisiae* cells in the presence of Annurca apple extracts. The production of ROS and the aberrant morphology of nuclei were detected by cell staining with the fluorescent dyes Dihydrorhodamine 123 and DAPI, respectively. Mitochondrial morphology was analyzed by following the localization of the mito-GFP protein into the mitochondrial matrix. In this study, we show that apple extracts can increase yeast lifespan, reduce the levels of reactive oxygen species and cell sensitivity to oxidative stress, and prevent nuclei and mitochondria fragmentation protecting cells from regulated cell death. In this paper, by using the yeast *S. cerevisiae* as a model, we have demonstrated that Annurca extracts possess antioxidant properties thanks to which the extracts can reduce the intracellular ROS levels and have anti-apoptotic functions thus prolonging cell lifespan. These results contribute to knowledge on the effects of natural compounds on ageing and support the use of yeast as a model organism for the development of simple tests to assess the effectiveness of bioactive substances from natural sources.

Riassunto

Negli anni passati, diversi studi hanno dimostrato l'effetto positivo della mela sull'invecchiamento e su diverse malattie come il cancro, le malattie degenerative e cardiovascolari. Il lievito unicellulare *Saccharomyces cerevisiae* rappresenta un semplice modello eucariotico per studiare gli effetti di diversi composti sulla durata della vita. Abbiamo precedentemente dimostrato che gli estratti di mela esercitano effetti anti-invecchiamento in questo organismo grazie alle loro proprietà antiossidanti. In particolare, l'effetto è legato alla presenza in questo frutto dei polifenoli, che contribuiscono fortemente all'attività antiossidante delle mele. Abbiamo usato un test clonogenico per valutare la vitalità e la resistenza delle cellule di *S. cerevisiae* allo stress ossidativo in presenza di estratti di mela Annurca. La produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la morfologia aberrante dei nuclei sono stati rilevati mediante colorazione cellulare con i fluorofori di diidrorodamina 123 e DAPI, rispettivamente. La morfologia mitocondriale è stata analizzata seguendo la localizzazione della proteina mito-GFP nella matrice mitocondriale. In questo studio, abbiamo dimostrato che gli estratti di mela possono aumentare la durata della vita del lievito, ridurre i livelli di ROS e la sensibilità cellulare allo stress ossidativo e prevenire la frammentazione dei nuclei e dei mitocondri proteggendo le cellule dalla morte cellulare regolata. In questo articolo, usando come modello il lievito di *S.cerevisiae*, abbiamo dimostrato che gli estratti di Annurca possiedono proprietà antiossidanti grazie alle quali gli estratti possono ridurre i livelli intracellulari di ROS e avere funzioni anti-apoptotiche prolungando così la durata della cellula. Questi risultati contribuiscono alla conoscenza degli effetti dei composti naturali sull'invecchiamento e supportano l'uso del lievito come organismo modello per lo sviluppo di semplici test per valutare l'efficacia delle sostanze bioattive da fonti naturali.



Nutrients. 2017 Nov; 9(11): 1262.

PMCID: PMC5707734

Published online 2017 Nov 18. doi: [10.3390/nu9111262](https://doi.org/10.3390/nu9111262)

PMID: [29156563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156563/)

WNT Inhibitory Activity of *Malus Pumila miller cv Annurca* and *Malus domestica cv Limoncella* Apple Extracts on Human Colon-Rectal Cells Carrying Familial Adenomatous Polyposis Mutations

¹Riccio G, ¹Maisto M, ¹Bottone S, ¹Badolati N, ²Rossi GB, ¹Tenore GC, ¹Stornaiuolo M, ¹Novellino E

¹Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, 80131 Naples, Italy.

²Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy Unit, Istituto Nazionale Tumori-IRCCS-Fondazione G. Pascale, 80131 Naples, Italy.

Abstract

Inhibitors of the Wntless-related Integration site (WNT)/ β -catenin pathway have recently been under consideration as potential chemopreventive agents against Familial Adenomatous Polyposis (FAP). This autosomal-dominant syndrome is caused by germline mutations in the gene coding for the protein APC and leads to hyperactivation of the WNT/ β -catenin signaling pathway, uncontrolled intestinal cell proliferation and formation of adenocarcinomas. The aim of the present work was to: (i) test, on in vitro cultures of cells carrying FAP mutations and on ex vivo biopsies of FAP patients, the WNT inhibitory activity of extracts from two common southern Italian apples, *Malus pumila* Miller cv. 'Annurca' and *Malus domestica* cv 'Limoncella'; (ii) identify the mechanisms underpinning their activities and; (iii) evaluate their potency upon gastrointestinal digestion. We here show that both Annurca and Limoncella apple extracts act as WNT inhibitors, mostly thanks to their polyphenolic contents. They inhibit the pathway in colon cells carrying FAP mutations with active dilutions falling in ranges close to consumer-relevant concentrations. Food-grade manufacturing of apple extracts increases their WNT inhibitory activity as result of the conversion of quercetin glycosides into the aglycone quercetin, a potent WNT inhibitor absent in the fresh fruit extract. However, in vitro simulated gastrointestinal digestion severely affected WNT inhibitory activity of apple extracts, as result of a loss of polyphenols. In conclusion, our results show that apple extracts inhibit the WNT pathway in colon cells carrying FAP mutations and represent a potential nutraceutical alternative for the treatment of this pathology. Enteric coating is advisable to preserve the activity of the extracts in the colon-rectal section of the digestive tract.

Riassunto

Recentemente sono stati presi in considerazione gli inibitori del pathway (WNT)/ β -catenina come potenziali agenti chemiopreventivi contro la poliposi adenomatosa familiare (FAP). Questa sindrome autosomica dominante è causata da mutazioni germinali del gene codificante per la proteina APC e porta a iperattivazione della via di segnalazione WNT/ β -catenina, proliferazione cellulare intestinale incontrollata e formazione di adenocarcinomi. Lo scopo del presente lavoro è:

(i) testare l'attività WNT inibitoria di estratti da due comuni mele del sud Italia, Maluspumila Miller cv. 'Annurca' e Malus domestica cv 'Limoncella' su colture in vitro di cellule portatrici di mutazioni FAP e su biopsie ex vivo di pazienti FAP, (ii) identificare i meccanismi alla base delle loro attività e; (iii) valutare loro potenza sotto effetto della digestione gastrointestinale. Qui mostriamo che sia gli estratti di mela Annurca che quelli di Limoncella agiscono come inibitori del WNT, soprattutto grazie al loro contenuto polifenolico. Essi inibiscono il pathway nelle cellule del colon che portano mutazioni FAP con diluizioni attive che rientrano in intervalli vicini alle concentrazioni rilevanti che si consumano. La produzione di estratti di mele aumenta la loro attività inibitoria del pathway WNT come risultato della conversione dei glicosidi di quercetina in quercetina aglicone, un potente inibitore del pathway WNT assente nell'estratto di frutta fresca. Tuttavia, la digestione gastrointestinale simulata *in vitro* ha gravemente compromesso l'attività inibitoria contro WNT degli estratti di mela, a seguito di una perdita di polifenoli. In conclusione, i nostri risultati mostrano che gli estratti di mela inibiscono il pathway WNT nelle cellule del colon portatrici di mutazioni FAP e rappresentano una potenziale alternativa nutraceutica per il trattamento di questa patologia. La gastro-resistenza è consigliabile per preservare l'attività degli estratti nella sezione del colon-retto del tubo digerente.



Mary Ann Liebert, Inc. publishers

JOURNAL OF MEDICINAL FOOD

Journals

Search

Alerts

[J Med Food](#). 2018 Jan 1; 21(1): 90–103.Published online 2018 Jan 1. doi: [10.1089/jmf.2017.0016](https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0016)

PMCID: PMC5775114

PMID: [28956697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28956697/)

Annurca Apple Nutraceutical Formulation Enhances Keratin Expression in a Human Model of Skin and Promotes Hair Growth and Tropism in a Randomized Clinical Trial

¹Tenore GC, ²Caruso D, ³Buonomo G, ²D'Avino M, ¹Santamaria R, ¹Irace C, ¹Piccolo M, ¹Maisto M, ¹Novellino E

¹Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Naples, Italy.

²Department of Internal Medicine, Hospital Cardarelli, Naples, Italy.

³Coop. Samnium Medica, Benevento, Italy.

Abstract

Several pharmaceutical products have been formulated over the past decades for the treatment of male and female alopecia, and pattern baldness, but relatively few metadata on their efficacy have been published. For these reasons, the pharmaceutical and medical attention has recently focused on the discovery of new and safer remedies. Particularly, great interest has been attracted by oligomeric procyanidin bioactivity, able to promote hair epithelial cell growth as well as to induce the anagen phase. Specifically, the procyanidin B2, a dimeric derivative extracted from apples, has demonstrated to be one of the most effective and safest natural compounds in promoting hair growth, both in vitro and in humans by topical applications. By evaluating the polyphenolic content of different apple varieties, we have recently found in the apple fruits of cv Annurca (AFA), native to Southern Italy, one of the highest contents of oligomeric procyanidins, and, specifically, of procyanidin B2. Thus, in the present work we explored the in vitro bioactivity of AFA polyphenolic extract as a nutraceutical formulation, named AppleMets (AMS), highlighting its effects on the cellular keratin expression in a human experimental model of adult skin. Successively, testing the effects of AMS on hair growth and tropism in healthy subjects, we observed significant results in terms of increased hair growth, density, and keratin content, already after 2 months. This study proves for the first time the impact of apple procyanidin B2 on keratin biosynthesis in vitro, and highlights its effect as a nutraceutical on human hair growth and tropism.

Riassunto

Diversi prodotti farmaceutici sono stati formulati negli ultimi decenni per il trattamento dell'alopecia maschile e femminile e della calvizie, ma sono stati pubblicati relativamente poche metanalisi sulla loro efficacia. Per questi motivi, l'attenzione medica e farmaceutica si è recentemente concentrata sulla scoperta di nuovi rimedi e più sicuri. In particolare, un grande interesse è stato attratto dalla bioattività della procianidina oligomerica, in grado di promuovere la crescita delle cellule epiteliali dei capelli e di indurre la fase anagen. In particolare, la procianidina B2, un derivato dimerico estratto dalle mele, ha dimostrato di essere uno dei composti naturali più efficaci e più sicuri nella promozione della crescita dei capelli, sia *in vitro* che nell'uomo mediante applicazioni topiche. Valutando il contenuto polifenolico di diverse varietà di mele, abbiamo recentemente trovato nei frutti di mela del cv Annurca (AFA), originario del Sud Italia, uno dei più alti contenuti di procianidine oligomeriche e, in particolare, della procianidina B2. Pertanto, nel presente lavoro abbiamo esplorato la bioattività *in vitro* dell'estratto polifenolico AFA come formulazione nutraceutica, denominata AppleMets (AMS), evidenziando i suoi effetti sull'espressione della cheratina cellulare in un modello sperimentale umano di pelle. Successivamente, testando gli effetti dell'AMS sulla crescita e il trofismo dei capelli in soggetti sani, abbiamo osservato risultati significativi in termini di aumento della crescita dei capelli, densità e contenuto di cheratina, già dopo 2 mesi. Questo studio dimostra per la prima volta l'impatto della procianidina B2 sulla biosintesi della cheratina *in vitro*, e mette in luce il suo effetto come nutraceutico sulla crescita e sul trofismo dei capelli umani.

Polyphenolic compounds and nutraceutical properties of old and new apple cultivars

¹Morresi C, ²Cianfruglia L, ²Armeni T, ²Mancini F, ³Tenore GC, ³D'Urso E, ⁴Micheletti A, ³Ferretti G, ¹Bacchetti T.

¹Department of Life and Environmental Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy

²Department of Clinical Experimental Science and Odontostomatology, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy

³Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Napoli, Italy

⁴Agency for Agro-food Sector Services of the Marche Region (ASSAM), Osimo, Italy

Abstract

Aim of the study was to characterize the nutritional composition of 11 apple varieties including 9 varieties from the Regional Repertory of Biodiversity of Marche (Italy). The qualitative and quantitative profiles of polyphenols were evaluated through HPLC-DAD-MS analysis. Antioxidant properties were evaluated by 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, ferric reducing antioxidant power, and oxygen radical absorbance capacity assays. The ability of apple extracts to inhibit glyco-oxidative stress was studied using three experimental models: albumin glycated by incubation with fructose or methylglyoxal and human dermal fibroblasts incubated with high-glucose (HG) concentration. The results demonstrated a variability in polyphenolic profile, radical scavenging capacity, and ability to inhibit non-enzymatic glycation of protein. The results showed that HG treatment increased the formation of reactive oxygen species, lipid hydroperoxides, and advanced glycation end products in cells with a decrease in total antioxidant capacity. Apple extracts were able to counteract the glycoxidizing action of high glucose, the protective effect was related to apple polyphenol content. Practical applications: Local apple varieties could be considered as an important source of genes for apple breeding program and as preferable sources for the development of apple-based food with a strong focus on health beneficial effects. Information about the health-promoting components of ancient varieties may be important for the valorization and preservation of local cultivars, which may represent an important impulse to revitalize the agricultural economy in peripheral areas.

Riassunto

Lo scopo dello studio era quello di caratterizzare la composizione nutrizionale di 11 varietà di mela, incluse 9 varietà del Repertorio Regionale della Biodiversità delle Marche (Italia). I profili qualitativi e quantitativi dei polifenoli sono stati valutati mediante analisi HPLC-DAD-MS. Le proprietà antiossidanti sono state valutate mediante i saggi 1,1-difenil-2-picrilidrazile, potere antiossidante di riduzione ferrica e capacità di assorbanza dei radicali dell'ossigeno. La capacità degli estratti di mela di inibire lo stress glico-ossidativo è stata studiata utilizzando tre modelli

sperimentali: albumina glicata mediante incubazione con fruttosio o metilgliosale e fibroblasti dermici umani incubati con alte concentrazioni di glucosio (HG). I risultati hanno dimostrato una variabilità del profilo polifenolico, della capacità di scavenging radicalica e della capacità di inibire la glicazione non enzimatica delle proteine. I risultati hanno mostrato che il trattamento con HG aumentava la formazione di specie reattive dell'ossigeno, idroperossidi lipidici e prodotti avanzati di glicazione nelle cellule con una diminuzione della capacità antiossidante totale. Gli estratti di mela erano in grado di contrastare l'azione glico-ossidante di elevate concentrazioni di glucosio; l'effetto protettivo era correlato al contenuto di polifenoli di mela. Applicazioni pratiche: le varietà locali di mele potrebbero essere considerate un'importante fonte di geni per il programma di coltivazione delle mele e come fonti preferibili per lo sviluppo di alimenti a base di mele con una forte attenzione agli effetti benefici per la salute. Le informazioni sulle componenti delle varietà antiche che promuovono la salute possono essere importanti per la valorizzazione e la conservazione delle cultivar locali, che possono rappresentare un importante impulso a rivitalizzare l'economia agricola nelle aree periferiche.



ELSEVIER

PharmaNutrition

Volume 6, Issue 3, September 2018, Pages 85-94



27

A nutraceutical formulation based on Annurca apple polyphenolic extract is effective on intestinal cholesterol absorption: A randomised, placebo-controlled, crossover study

¹Tenore GC, ¹Carotenuto A, ²Caruso D, ³Buonomo G, ²D'Avino M, ¹Brancaccio D, ¹Ciampaglia R, ¹Maisto M, ¹Schisano C, ¹Novellino E

¹Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Via D. Montesano 49, Naples, 80131, Italy

²Department of Internal Medicine, Hospital Cardarelli, Via Antonio Cardarelli, Naples, 80131, Italy

³Coop. Sannium Medica, Viale C. Colombo, 18, Benevento 82037, Italy

Abstract

Complementary and/or alternative safe substances, able to correct impaired lipid profile in humans, are still in great demand. The objective of the present work was to evaluate the *in vitro* and clinical effects of a novel nutraceutical product (AMD), formulated with Annurca apple polyphenolic extracts, on the intestinal cholesterol micellar solubility. AMD was able to decrease *in vitro* cholesterol micellar solubility by about 85.7%, while Nuclear Magnetic Resonance experiments allowed to hypothesize dimeric procyanidins as potential responsible compounds for this effect. Then, a randomised, double blind, single centre, placebo-controlled, crossover study, was designed to evaluate the effect of AMD on the fecal cholesterol excretion. Clinical data indicated that fecal cholesterol excretion was significantly increased (about +35%) in the AMD period compared with placebo period ($P < 0.01$). AMD may be regarded as a novel complementary and/or alternative safe remedy with clinical relevance in the primary cardiovascular disease prevention.

Riassunto

Sono ancora molto richieste sostanze sicure complementari e/o alternative, in grado di correggere un profilo lipidico alterato nell'uomo. L'obiettivo del presente lavoro è di valutare gli effetti *in vitro* e clinici di un nuovo prodotto nutraceutico (AMD), formulato con estratti polifenolici di mela di Annurca, sulla solubilità micellare del colesterolo intestinale. L'AMD è stata in grado di ridurre la solubilità micellare del colesterolo *in vitro* di circa l'85,7%, mentre gli esperimenti di risonanza magnetica nucleare hanno permesso di ipotizzare che le procianidine dimeriche siano i composti potenzialmente responsabili di questo effetto. Quindi, è stato disegnato uno studio crossover randomizzato, in doppio cieco, monocentrico, controllato con placebo, per valutare l'effetto dell'AMD sull'escrezione fecale del colesterolo. I dati clinici hanno indicato che l'escrezione fecale di colesterolo era significativamente aumentata (circa + 35%) nel periodo di trattamento con AMD rispetto al periodo di trattamento con placebo ($P < 0,01$). L'AMD può essere considerato come un nuovo rimedio sicuro complementare e/o alternativo con rilevanza clinica nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.



Nutrients. 2018 Oct; 10(10): 1406.

PMCID: PMC6213762

Published online 2018 Oct 2. doi: [10.3390/nu10101406](https://doi.org/10.3390/nu10101406)

PMID: [30279339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30279339/)

Annurca Apple Polyphenols Ignite Keratin Production in Hair Follicles by Inhibiting the Pentose Phosphate Pathway and Amino Acid Oxidation

¹Badolati N, ²Sommella E, ¹Riccio G, ²Salviati E, ³Heintz D, ¹Bottone S, ⁴Di Cicco E, ⁴Dentice M, ¹Tenore GC, ²Campiglia P, ¹Stornaiuolo M, ¹Novellino E

¹Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Via Montesano 49, 80149 Naples, Italy.

²Department of Pharmacy, School of Pharmacy, University of Salerno, Via Giovanni Paolo II 132, I-84084 Fisciano, Italy.

³Plant Imaging and Mass Spectrometry, Institut de Biologie Moleculaire des Plantes, CNRS, Universite de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France.

⁴Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Via Pansini 5, 80149 Naples, Italy.

Abstract

Patterned hair loss (PHL) affects around 50% of the adult population worldwide. The negative impact that this condition exerts on people's life quality has boosted the appearance of over-the-counter products endowed with hair-promoting activity. Nutraceuticals enriched in polyphenols have been recently shown to promote hair growth and counteract PHL. *Malus pumila* Miller cv. Annurca is an apple native to Southern Italy presenting one of the highest contents of Procyanidin B2. We have recently shown that oral consumption of Annurca polyphenolic extracts (AAE) stimulates hair growth, hair number, hair weight and keratin content in healthy human subjects. Despite its activity, the analysis of the molecular mechanism behind its hair promoting effect is still partially unclear. In this work we performed an unprecedented metabolite analysis of hair follicles (HFs) in mice topically treated with AAE. The metabolomic profile, based on a high-resolution mass spectrometry approach, revealed that AAE re-programs murine HF metabolism. AAE acts by inhibiting several NADPH dependent reactions. Glutaminolysis, pentose phosphate pathway, glutathione, citrulline and nucleotide synthesis are all halted *in vivo* by the treatment of HFs with AAE. On the contrary, mitochondrial respiration, β -oxidation and keratin production are stimulated by the treatment with AAE. The metabolic shift induced by AAE spares amino acids from being oxidized, ultimately keeping them available for keratin biosynthesis.

Riassunto

L'alopecia areata (PHL) colpisce circa il 50% della popolazione adulta in tutto il mondo. L'impatto negativo che questa condizione esercita sulla qualità della vita delle persone ha incrementato la comparsa di prodotti da banco che promuovono la crescita dei capelli. È stato recentemente dimostrato che i nutraceutici arricchiti in polifenoli promuovono la crescita dei capelli e contrastano la PHL. La *Maluspumila* Miller cv. Annurca è una mela originaria del Sud Italia che presenta uno dei più alti contenuti di Procianidina B2. Abbiamo recentemente dimostrato che il consumo orale di estratti polifenolici di Annurca (AAE) stimola la crescita dei capelli, il numero di capelli, il peso dei capelli e il contenuto di cheratina in soggetti umani sani. Nonostante la sua attività, l'analisi del meccanismo molecolare alla base del suo effetto di promozione della crescita dei capelli è ancora in

parte poco chiara. In questo lavoro, abbiamo eseguito un'analisi metabolica dei follicoli piliferi (HF) nei topi trattati topicamente con AAE. Il profilo metabolomico, basato su un approccio di spettrometria di massa ad alta risoluzione, ha rivelato che l'AAE riprogramma il metabolismo dei follicoli piliferi murini. L'AAE agisce inibendo diverse reazioni dipendenti dal NADPH. Glutaminolisi, via del pentoso fosfato, glutatione, sintesi di citrullina e nucleotide sono tutti bloccati *in vivo* con il trattamento dei bulbi piliferi con AAE. Al contrario, la respirazione mitocondriale, la β -ossidazione e la produzione di cheratina sono stimolate dal trattamento con AAE. Lo spostamento metabolico indotto da AAE preserva gli aminoacidi dall'ossidazione mantenendoli, in ultima analisi, disponibili per la biosintesi della cheratina.



Nutrients. 2018 Nov; 10(11): 1808.

PMCID: PMC6267362

Published online 2018 Nov 20. doi: [10.3390/nu10111808](https://doi.org/10.3390/nu10111808)

PMID: [30463345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463345/)

Annurca Apple Polyphenols Protect Murine Hair Follicles from Taxane Induced Dystrophy and Hijacks Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism toward β -Oxidation

¹Riccio G, ²Sommella E, ¹Badolati N, ²Salviati E, ¹Bottone S, ²Campiglia P, ³Dentice M, ¹Tenore GC, ¹Stornaiuolo M, ¹Novellino E

¹Department of Pharmacy, University of Naples Federico II. Via Montesano 49, 80149 Naples, Italy.

²Department of Pharmacy, School of Pharmacy, University of Salerno, Via Giovanni Paolo II 132, I-84084 Fisciano, Italy.

³Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Via Pansini 5, 80149 Naples, Italy.

Abstract

Chemotherapy-induced alopecia (CIA) is a common side effect of conventional chemotherapy and represents a major problem in clinical oncology. Even months after the end of chemotherapy, many cancer patients complain of hair loss, a condition that is psychologically difficult to manage. CIA disturbs social and sexual interactions and causes anxiety and depression. Synthetic drugs protecting from CIA and endowed with hair growth stimulatory properties are prescribed with caution by oncologists. Hormones, growth factors, morphogens could unwontedly protect tumour cells or induce cancer cell proliferation and are thus considered incompatible with many chemotherapy regimens. Nutraceuticals, on the contrary, have been shown to be safe and effective treatment options for hair loss. We here show that polyphenols from *Malus Pumila* Miller cv Annurca are endowed with hair growth promoting activity and can be considered a safe alternative to avoid CIA. In vitro, Annurca Apple Polyphenolic Extract (AAE) protects murine Hair Follicles (HF) from taxanes induced dystrophy. Moreover, in virtue of its mechanism of action, AAE is herein proven to be compatible with chemotherapy regimens. AAE forces HFs to produce ATP using mitochondrial β -oxidation, reducing Pentose Phosphate Pathway (PPP) rate and nucleotides production. As consequence, DNA replication and mitosis are not stimulated, while a pool of free amino acids usually involved in catabolic reactions are spared for keratin production. Moreover, measuring the effect exerted on Poly Unsaturated Fatty Acid (PUFA) metabolism, we prove that AAE promotes hair-growth by increasing the intracellular levels of Prostaglandins F₂ α (PGF₂ α) and by hijacking PUFA catabolites toward β -oxidation.

Riassunto

L'alopecia indotta da chemioterapia (CIA) è un comune effetto collaterale e rappresenta un problema rilevante nell'oncologia clinica. Persino mesi dopo la fine della chemioterapia, molti malati di cancro lamentano la caduta dei capelli, una condizione psicologicamente difficile da gestire. La CIA crea problemi nelle interazioni sociali e sessuali e provoca ansia e depressione. I farmaci sintetici che proteggono dalla CIA e dotati di proprietà stimolanti per la crescita dei capelli

sono prescritti con cautela dagli oncologi. Ormoni, fattori di crescita, morfogeni potrebbero proteggere le cellule tumorali o indurre la loro proliferazione e sono, quindi, considerati incompatibili con molti regimi chemioterapici. I nutraceutici, al contrario, hanno dimostrato di essere opzioni di trattamento sicure ed efficaci per la caduta dei capelli. Qui mostriamo che i polifenoli di Malus Pumila Miller cv Annurca sono in grado di promuovere la crescita dei capelli e possono essere considerati un'alternativa sicura per evitare la CIA. *In vitro*, l'estratto polifenolico di mela Annurca (AAE) protegge i follicoli piliferi (HF) murini dalla distrofia indotta da taxani. Inoltre, in virtù del suo meccanismo d'azione, l'AAE è qui dimostrato compatibile con i regimi di chemioterapia. L'AAE obbliga gli HF a produrre ATP usando la β -ossidazione mitocondriale, riducendo la via del pentoso fosfato (PPP) e la produzione di nucleotidi. Di conseguenza, la replicazione e la mitosi del DNA non vengono stimulate, mentre un pool di amminoacidi liberi solitamente coinvolti nelle reazioni cataboliche viene risparmiato per la produzione di cheratina. Inoltre, misurando l'effetto esercitato sul metabolismo degli acidi grassi polinsaturi (PUFA), dimostriamo che l'AAE promuove la crescita dei capelli aumentando i livelli intracellulari di Prostaglandine F₂ α (PGF₂ α) e dirottando i cataboliti PUFA verso la β -ossidazione.



The American Journal of Cardiology

Available online 3 December 2018

<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.11.034>

Effect of Annurca Apple Polyphenols on Intermittent Claudication in Patients With Peripheral Artery Disease

¹Tenore GC, ²D'Avino M, ²Caruso D, ³Buonomo G, ⁴Acampora C, ⁵Caruso G, ³Simone C, ¹Ciampaglia R, ¹Novellino E

¹Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Via D. Montesano 49, 80131 Naples, Italy.

²Department of Internal Medicine, Hospital Cardarelli, Via Antonio Cardarelli, 80131 Naples, Italy.

³Coop. Samnium Medica, Viale C. Colombo, 18, 82037 Benevento, Italy.

⁴Department of Diagnostics for Images, Hospital Cardarelli, Via Antonio Cardarelli, 80131 Naples, Italy.

⁵Department of Emergency, Hospital Cardarelli, Via Antonio Cardarelli, 80131 Naples, Italy.

Abstract

Peripheral arterial disease (PAD) is an atherosclerotic process involving both modifiable and nonmodifiable risk factors. Prospective cohort studies show that patients with PAD have a 6-fold greater risk of death from cardiovascular disease than those without PAD. Currently, there is no effective treatment for PAD. The study was a randomized, placebo-controlled trial, involving 180 patients, aged 35 to 75. The subjects were divided into 2 groups. One group underwent 24 weeks of nutraceutical treatment consisting in the administration of 4 capsules of Annurca apple polyphenolic extract (AMS)/day. The placebo group was administered with identically appearing capsules containing only maltodextrin. Primary outcome measures were: walking autonomy, ankle-brachial index, acceleration time. In the AMS group, at the end of the treatment period, walking autonomy was increased on average by 69% ($p < 0.05$), while slighter effects were registered as regards ankle-brachial index (+25%; $p < 0.05$) and acceleration time (-3.6%; $p < 0.05$), when compared with baseline. Placebo group revealed no significant differences as regards variations of all outcomes measures ($p > 0.05$). Our preliminary results may indicate AMS product as a promising natural and safe tool for treatment of symptoms related to PAD.

Riassunto

L'arteriopatia periferica è un processo aterosclerotico che coinvolge sia fattori di rischio modificabili che non modificabili. Studi di coorte prospettici mostrano che i pazienti con PAD hanno un rischio 6 volte maggiore di morte per malattia cardiovascolare rispetto a quelli senza PAD. Attualmente, non esiste un trattamento efficace per la PAD. Lo studio è randomizzato, controllato con placebo, che coinvolge 180 pazienti, di età compresa tra i 35 e 75 anni. I soggetti sono divisi in 2 gruppi. Un gruppo è stato sottoposto a 24 settimane di trattamento nutraceutico consistente nella somministrazione di 4 capsule di estratto polifenolico di mela Annurca (AMS) al giorno. Il gruppo placebo è stato trattato con capsule apparentemente identiche contenenti solo maltodestrina. Gli outcomes primari misurati sono: autonomia di deambulazione, indice caviglia-braccio, tempo di accelerazione. Nel gruppo AMS, al termine del periodo di trattamento, l'autonomia di deambulazione è aumentata in media del 69% ($p < 0,05$), mentre sono stati registrati effetti più deboli per quanto riguarda l'indice caviglia-braccio (+ 25%; $p < 0,05$) ed il tempo di accelerazione (-3,6%; $p < 0,05$), rispetto al basale. Il gruppo placebo non ha rivelato differenze significative per quanto riguarda le variazioni di tutti gli outcomes misurati ($p > 0,05$). I nostri risultati preliminari possono indicare che il prodotto AMS è un promettente strumento naturale e sicuro per il trattamento dei sintomi correlati alla PAD.



nutrients



Nutrients. 2019 Jan; 11(1): 122. Published online 2019 Jan 9. doi: [10.3390/nu11010122](https://doi.org/10.3390/nu11010122)

Lactofermented Annurca Apple Puree as a Functional Food Indicated for the Control of Plasma Lipid and Oxidative Amine Levels: Results from a Randomised Clinical Trial

¹Tenore GC, ²Caruso D, ³Buonomo G, ⁴D'Avino M, ¹Ciampaglia R, ¹Maisto M, ¹Schisano C, ⁵Bocchino B, ¹Novellino E

¹Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Via D. Montesano 49, 80131 Naples, Italy.

²Department of Internal Medicine, Hospital Cardarelli, Via Antonio Cardarelli, 80131 Naples, Italy.

³Coop. Sannium Medica, Viale C. Colombo, 18, 82037 Benevento, Italy.

⁴Department of Internal Medicine, Hospital Cardarelli, Via Antonio Cardarelli, 80131 Naples, Italy.

⁵UCCP (Unità Complessa Cure Primarie), Via Manzoni, San Giorgio del Sannio, 82100 Benevento, Italy.

Abstract

Atherosclerotic cardiovascular diseases are preferential targets of healthy diet and preventive medicine partially through strategies to improve lipid profile and counteract oxidative metabolites. Ninety individuals with cardiovascular disease (CVD) risk factors were randomized (1:1:1 ratio) to three arms, according to a four-week run-in, eight-week intervention, and four-week follow up study, testing the effects of a lactofermented Annurca apple puree (lfAAP), compared to unfermented apple puree (AAP) or probiotic alone (LAB) on plasma lipid profile and trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels. By comparing the treatments, data indicated for the subjects tested with lfAAP a higher variation of the following serum parameters, in respect to the other treatment groups: high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), +61.8% ($p = 0.0095$); and TMAO levels, -63.1% ($p = 0.0042$). The present study would suggest lfAAP as an effective functional food for beneficial control of plasma HDL-C and TMAO levels.

Riassunto

Le malattie cardiovascolari aterosclerotiche sono obiettivi preferenziali di una dieta sana e della medicina preventiva in parte raggiungibili attraverso strategie per migliorare il profilo lipidico e contrastare i metaboliti ossidativi. Novanta individui con fattori di rischio cardiovascolari (CVD) sono stati randomizzati (rapporto 1:1:1) in tre bracci, seguendo un intervento di quattro settimane, un intervento di otto settimane e uno studio di follow-up di quattro settimane, per testare gli effetti di una purea di mela Annurca latto-fermentata (lfAAP), rispetto alla purea di mela non fermentata (AAP) o al solo probiotico (LAB), sul profilo lipidico plasmatico e sui livelli di trimetilammina-N-ossido (TMAO). Confrontando i trattamenti, i dati indicati per i soggetti testati con lfAAP hanno una maggiore variazione dei seguenti parametri sierici, rispetto agli altri gruppi di trattamento: lipoproteine ad alta densità (HDL-C), + 61,8% ($p = 0,0095$); e livelli di TMAO, -63,1% ($p =$

0,0042). Il presente studio suggerirebbe che IfAAP è un alimento funzionale efficace per il controllo dei livelli plasmatici di HDL-C e TMAO.



Nutrients. 2019 Jan; 11(1): 163. Published online 2019 Jan 14. doi: [10.3390/nu11010163](https://doi.org/10.3390/nu11010163)

A Boost in Mitochondrial Activity Underpins the Cholesterol-Lowering Effect of Annurca Apple Polyphenols on Hepatic Cells

¹Sommella E, ²Badolati N, ²Riccio G, ¹Salviati E, ²Bottone S, ³Dentice M, ¹Campiglia P, ²Tenore GC, ²Stornaiuolo M, ²Novellino E

¹Department of Pharmacy, School of Pharmacy, University of Salerno, Via Giovanni Paolo II 132, I-84084 Fisciano, SA, Italy.

²Department of Pharmacy, University of Naples Federico II. Via Montesano 49, 80149 Naples, Italy.

³Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Via Pansini 5, 80149 Naples, Italy.

Abstract

Reduction in cholesterol blood levels represents one of the therapeutic goals to achieve in order to reduce the occurrence of cardiovascular diseases. Commonly, this goal is attempted by promoting healthy lifestyle behaviors and low-fat diets. Recently, several nutraceuticals have been shown to possess cholesterol-lowering properties and are becoming common over the counter products. Among others, apple polyphenols efficiently lower total cholesterol levels in humans and impact overall lipid metabolism. *Malus Pumila Miller cv Annurca* is an apple native to Southern Italy presenting one of the highest content of procyanidin B2, a dimeric procyanidin. Tested in clinical trials, the oral consumption of an Annurca polyphenolic extract (AAE) exerted a cholesterol-lowering effect similar to the statins Atorvastatin and Simvastatin. Despite AAE activity, the analysis of the molecular mechanism behind its cholesterol-lowering effect is unclear. Using isotope labeling and high-resolution mass spectrometry approaches we here performed a metabolic profiling of in vitro cultured human hepatocytes treated with AAE to reveal its mechanism of action. The results show that AAE acts differently than statins. The extract reprograms hepatic cell metabolism and promotes mitochondrial respiration, lipolysis and fatty acid β -oxidation. Citrate and acetyl-CoA, both necessary for the production of cholesterol, are diverted to the Krebs Cycle by AAE, that, ultimately, lowers cholesterol synthesis and fatty acid synthesis.

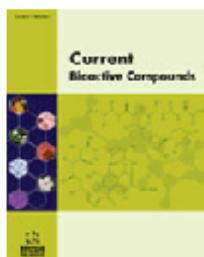
Riassunto

La riduzione dei livelli ematici di colesterolo rappresenta uno dei target terapeutici auspicabili per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. Comunemente, questo obiettivo è perseguito promuovendo stili di vita sani e dieta ipolipidica. Recentemente, numerosi nutraceutici si sono visti possedere proprietà ipocolesterolemizzanti e stanno diventando comuni tra i prodotti da banco. Tra gli altri, i polifenoli della mela riducono efficientemente i livelli di colesterolo totale nell'uomo e hanno azione sul metabolismo lipidico generale. La *Malus Pumila Miller cv Annurca* è una mela originaria del Sud Italia che presenta un elevato contenuto di procianidina B2, una procianidina dimerica. Studi clinici hanno dimostrato che l'assunzione orale di un estratto polifenolico di mela Annurca (AAE) esercita un effetto ipocolesterolemizzante simile a quello delle statine Atorvastatina e Simvastatina. Nonostante l'attività di AAE, l'analisi del meccanismo molecolare alla base del suo effetto ipocolesterolemizzante non è chiara. Usando isotopi marcati e approcci di spettrometria di

massa ad alta risoluzione, abbiamo tracciato un profilo metabolico di epatociti umani *in vitro* trattati con AAE per rivelare il suo meccanismo d'azione. I risultati mostrano che AAE agisce con meccanismo differente rispetto alle statine. L'estratto riprogramma il metabolismo cellulare epatico e promuove la respirazione mitocondriale, lipolisi e β -ossidazione degli acidi grassi. Citrato e acetil-CoA, entrambi necessari per la sintesi del colesterolo, sono deviati da AAE verso il Ciclo di Krebs che, in ultima analisi, riduce colesterogenesi e sintesi degli acidi grassi.

MISCELLANEA

Alla Task Force di Nutraceutica ed Alimenti Funzionali afferiscono docenti che rappresentano opinion leaders nel settore della nutraceutica. Essi hanno fornito indirizzi generali sul ruolo degli integratori alimentari nel mantenimento del benessere e dello stato di salute. Questi scienziati sono impegnati nelle stesure di razionali scientifici e linee guida per lo sviluppo di nuovi integratori.



Nutraceuticals: Beyond the Diet Before the Drugs

Current Bioactive Compounds, 10, Number 1, 2014, 1-12

Nutraceuticals: Beyond the Diet Before the Drugs

Antonello Santini, Ettore Novellino

Department of Pharmacy, University of Naples Federico II. Via Montesano 49, 80149 Naples, Italy.

Abstract

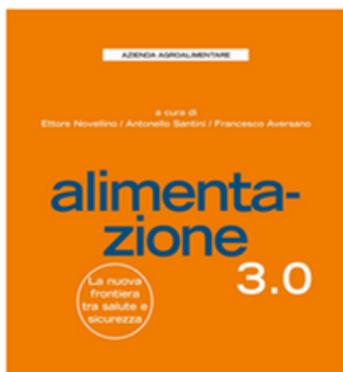
Diet and lifestyle are considered essential to promote and maintain the well-being as well as to prevent the onset of diseases linked to wrong lifestyle and dietary habits that can both determine pathological conditions. Many of these require pharmacological therapy; nevertheless, some can be prevented and taken care of with the use of nutraceuticals in the daily diet. Nutraceuticals are pharmacologically active substances that can be extracted from vegetal or animal food, concentrated and administered in a suitable pharmaceutical form. A nutraceutical hence is a food or part of a food that produces health beneficial effects, including the prevention and/or treatment of a disease. The proper use of these food-drugs can help to reduce and/or to slow the onset of diseases, and, in particular, all the lifestyle related health conditions, e.g. the metabolic syndrome, which is strongly depending on the improper lifestyle and incorrect dietary habit. The effectiveness of nutraceuticals can be seen with their inclusion in the daily diet as a preventive agent against the onset of disease and, therefore, beyond the diet but before the need to use a drug to treat the symptoms arising from the onset of a pathologic condition. Hypercholesterolemia, hypertension, obesity are some relevant and current examples of lifestyle related diseases for which a proper education and prevention that includes nutraceuticals in the diet is needed.

Riassunto

La dieta e lo stile di vita sono considerati essenziali per promuovere e mantenere il benessere, oltre che per prevenire l'insorgere di malattie legate a stili di vita e abitudini alimentari sbagliate che possono determinare condizioni di malattia. Molte di queste richiedono una terapia farmacologica; tuttavia, alcune possono essere prevenute e curate con l'impiego di nutraceutici nella dieta

quotidiana. I nutraceutici sono sostanze farmacologicamente attive che possono essere estratte da alimenti di origine vegetale o animale, sono concentrate e somministrate in una forma farmaceutica opportuna. Un nutraceutico dunque si può definire come un alimento o parte di un alimento che produce effetti benefici sulla salute, compresa la prevenzione e/o il trattamento di una malattia. L'uso corretto di questi alimenti-farmaci può aiutare a ridurre e/o rallentare l'insorgere di malattie e, in particolare, tutte le condizioni di malattia collegate allo stile di vita, come la sindrome metabolica, che dipende fortemente da uno stile di vita sbagliato e da abitudini alimentari scorrette. L'efficacia dei nutraceutici può essere determinata mediante la loro inclusione nella dieta quotidiana allo scopo di prevenire l'insorgenza dello stato di malattia e, quindi, oltre vanno impiegati e vanno in uno spazio di impiego oltre la dieta ma prima della necessità di usare un farmaco per trattare i sintomi derivanti dall'insorgenza di una condizione patologica. Ipercolesterolemia, ipertensione, e obesità sono alcuni esempi rilevanti e attuali di malattie legate allo stile di vita e per le quali è necessaria una corretta educazione e prevenzione che includa i nutraceutici nella dieta.

Home > Products > Alimentazione 3.0



ALIMENTAZIONE 3.0

La nuova frontiera tra salute e sicurezza

New Business Media

Il volume raccoglie la voce di numerosi esperti in materia che - a vario titolo - concorrono ad un esame incrociato dei temi alimentari, suddivisi in due grandi partizioni: una incentrata sulla safety, qualità e controllo (matrice normativa), l'altra, più propriamente salutistica legata agli aspetti della nutrizione, degli alimenti funzionali e della nutraceutica.

In “Alimentazione 3.0 – La nuova frontiera fra salute e sicurezza”. ISBN 978-88-506-5489-5. Edagricole-Edizioni Agricole di New Business Media srl. Bologna, Italia. (2015). Cap. 8, pp. 123-136.

Nutraceutica: la nuova frontiera tra alimenti e farmaci

Antonello Santini, E. Novellino

Department of Pharmacy, University of Naples Federico II. Via Montesano 49, 80149 Naples, Italy.

Abstract

Nutraceuticals can be used to prevent, support and treat some pathological conditions, and can be considered food-drugs, given that they possess the healing properties of natural active ingredients of recognized effectiveness, they are safe from the point of view of origin and they have a better bioavailability and tolerability compared to drugs that might, on the opposite, determine the occurrence of unwanted side effects. A nutraceutical is a food or part of a food that provides health benefits in addition to its nutritional content. Nutraceutical is, instead, the Science that studies the composition, formulation, safety, use in support of therapies and the administration of nutraceuticals, consisting of concentrated extracts of plant or are of animal origin, conveyed in the appropriate pharmaceutical form. The nutraceuticals, which can be considered food-drugs, possess in itself the healing properties of natural active ingredients of recognized efficacy. Their space of use is broad, and is positioned in the range "beyond diet, before drug" (beyond the diet but before the need to resort to the drug), and then in the large space of the own-initiative medicine, which can prevent the onset of chronic pathological conditions. There is a profound distinction between food supplements and nutraceuticals which is evident: a nutraceutical is a food (or part of a food) that produces beneficial effects for health (medicinal principle), including prevention and / or treatment of a disease. This puts nutraceuticals on the border between diet (nutrition) and drug therapy.

Riassunto

I nutraceutici possono essere utilizzati per prevenire, supportare e curare alcune condizioni patologiche, e possono essere considerati alimenti-farmaci, dato che possiedono in se le proprietà curative proprie di principi attivi naturali di riconosciuta efficacia, sono sicuri dal punto di vista dell'origine e hanno una migliore biodisponibilità e tollerabilità rispetto ai farmaci che possono al

contrario determinare l'insorgenza di effetti collaterali. Un nutraceutico è un alimento o parte di un alimento che fornisce benefici salutistici oltre al proprio contenuto nutrizionale. La nutraceutica è, invece, la Scienza che studia la composizione, formulazione, sicurezza, impiego a supporto di terapie e somministrazione dei nutraceutici, costituiti da estratti concentrati di origine vegetale o animale, veicolati nella forma farmaceutica opportuna. I nutraceutici, che possono essere considerati alimenti-farmaci, possiedono in se le proprietà curative proprie di principi attivi naturali di riconosciuta efficacia. Il loro spazio di utilizzo è ampio, e si posiziona nell'intervallo "beyonddiet, beforedrug" (oltre la dieta ma prima della necessità di ricorrere al farmaco), e quindi nell'ampio spazio proprio della Medicina di iniziativa, che può prevenire l'insorgenza di condizioni patologiche a carattere cronico. Il loro spazio di utilizzo è ampio, e appare evidente tuttavia la profonda distinzione tra integratori alimentari e nutraceutici: un nutraceutico è un alimento (o parte di un alimento) che produce effetti benefici per la salute (principio medicamentoso), inclusa la prevenzione e/o il trattamento di una malattia. Questo aspetto posiziona i Nutraceutici al confine tra la dieta (nutrizione) e la terapia farmacologica (farmaci).

BJP British Journal
of Pharmacology

Br J Pharmacol. 2017 Jun; 174(11): 1450–1463. doi: 10.1111/bph.13636

Nutraceuticals in hypercholesterolaemia: an overview.**Santini A, Novellino E.**

Department of Pharmacy, University of Napoli Federico II, Naples, Italy.

Abstract

Growing attention is now being given to the possible preventive/alternative ways to avoid illness onset. Changes in lifestyle and food habits are taking over from the conventional pharmaceutical-based approach, especially for chronic pathologies. Nutraceuticals have been proposed as key tools for the prevention and cure of some pathological conditions. This is leading research to develop new formulations based on these pharma-foods addressed in a specific way to prevent and cure health issues, which, in turn, will have an effect on therapy-related costs sustained by any National Health Organization. According to existing regulations, nutraceuticals cannot be categorized as either food or drugs but, by definition, often inhabit a grey area in between the two, being assimilated into food supplements, notwithstanding the beneficial properties that they can provide for some pathological conditions. A nutraceuticals-based approach for health management, in particular for some pathological conditions, has resulted in a worldwide growing 'nutraceutical' revolution. An outstanding example is the approach to the 'metabolic syndrome', which includes overweight, obesity and cardiovascular-related diseases, causing a sort of cascade of chronic health conditions, which is becoming a norm in modern life. Hypercholesterolaemia is one of these. It represents an example of a pathology that can be linked to both a poor lifestyle and dietary habits. The nutraceutical approach to hypercholesterolaemia is described in the present review as a possible alternative to the conventional drug-based therapy.

Riassunto

Viene oggi rivolta una attenzione crescente verso le possibili modalità preventive/alternative per evitare l'insorgenza della condizione di malattia. I cambiamenti nello stile di vita e nelle abitudini alimentari stanno prendendo il posto dell'approccio tradizionale basato sui farmaci, in particolare nel trattamento di patologie croniche. I nutraceutici sono stati proposti come strumenti chiave per la prevenzione e la cura di alcune condizioni patologiche. Questo sta portando la ricerca a sviluppare nuove formulazioni basate su questi prodotti alimenti-farmaci indirizzati in un modo specifico a prevenire e curare problemi di salute, che, a loro volta, possono avere impatto sui costi correlati alla terapia farmacologica che sono oggi sostenuti da qualsiasi Organizzazione Sanitaria Nazionale. Secondo i regolamenti esistenti, i nutraceutici non possono essere categorizzati come cibo o farmaco, ma, per definizione, spesso sono posizionati in una zona grigia tra le due, essendo assimilati agli integratori alimentari, nonostante le proprietà benefiche che possono fornire nei confronti di alcune condizioni patologiche. Un approccio nutraceutico per la gestione della salute, in particolare per alcune condizioni patologiche, ha portato a una rivoluzione "nutraceutica" in tutto il mondo. Un esempio illuminante è l'approccio alla "sindrome metabolica", che include

sovrappeso, obesità e malattie cardiovascolari, causando una sorta di cascata di malattie di tipo cronico, e che sta diventando una realtà nella vita moderna. L'ipercolesterolemia è uno di queste malattie. Rappresenta un esempio di una patologia che può essere collegata sia a uno stile di vita sbagliato che a cattive abitudini alimentari. L'approccio nutraceutico all'ipercolesterolemia è descritto in questa review come una possibile alternativa alla terapia convenzionale basata sui farmaci.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Pharmaceutical Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejps



Nutraceuticals: A paradigm of proactive medicine

Santini A, Tenore GC, Novellino E.

Department of Pharmacy, University of Napoli Federico II, Via D. Montesano, 49-80131 Napoli, Italy.

Abstract

Nutraceuticals define a new category which shades the frontier between drugs and food. As per its definition, a nutraceutical is "a food or part of a food that provides benefits health in addition to its nutritional content". Active substances either way extracted from plants (phytochemicals) or of animal origin, when extracted, concentrated and administered in a suitable pharmaceutical form, can create a very promising toolbox useful to prevent and/or support the therapy of some pathologic conditions given their proven clinical efficacy. It is worldwide recognized that diet and lifestyle are essential to promote and maintain well-being and nice-being condition, other than help to prevent diseases possible onset. Both non-correct dietary habits and lifestyle can in fact determine pathological conditions. The metabolic syndrome, a worldwide epidemic threat, can be named an outstanding example. This syndrome is characterized by a cascade of cardio metabolic risk factors which include obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia. Prevention is the key strategy for an effective proactive medicine, in which efforts are addressed to prevention and, consequently, to lower the risk connected to some lifestyle related diseases reducing, at the same time, any National Health Systems cost needed to guarantee the proper therapeutic approach based on pharmaceuticals. Nutraceuticals use in prevention is a proactive reverse approach tool to pre-clinical health conditions. They can be effectively used, by including in the daily diet, in an area which shades in the range "beyond the diet, before drugs", since they combine both nutritional and beneficial healthy properties of food extracts with the healing properties of natural active compounds.

Riassunto

I nutraceutici definiscono una nuova categoria che si trova al confine della frontiera tra farmaco e alimento. Secondo la sua definizione, un nutraceutico è "un alimento o parte di un alimento che fornisce benefici per la salute oltre al suo contenuto nutrizionale". Le sostanze attive estratte da piante (fitocomplessi) o di origine animale, quando sono estratte, concentrate e somministrate in una forma farmaceutica adeguata, possono creare una serie di strumenti molto promettenti e utili per prevenire e/o supportare la terapia di alcune condizioni patologiche in considerazione della loro efficacia clinica ove comprovata. È universalmente riconosciuto che la dieta e lo stile di vita sono essenziali per promuovere e mantenere condizioni di benessere e di benessere, oltre che essere di aiuto per prevenire l'insorgenza di malattie. Sia le abitudini alimentari che lo stile di vita non corretti possono infatti determinare condizioni di malattia. La sindrome metabolica, una minaccia epidemica a livello mondiale, può essere un esempio illuminante. Questa sindrome è caratterizzata

da una cascata di fattori di rischio cardio metabolici che includono obesità, insulino-resistenza, ipertensione e dislipidemia. La prevenzione è la strategia chiave per una efficace medicina proattiva, nella quale gli sforzi sono indirizzati alla prevenzione e, di conseguenza, a ridurre il rischio connesso ad alcune malattie legate allo stile di vita riducendo, allo stesso tempo, i costi del sistema sanitario nazionale necessari per garantire il corretto approccio terapeutico convenzionale, che è basato sui farmaci. L'uso dei nutraceutici nella prevenzione è uno strumento di approccio proattivo alle condizioni di salute prima che la malattia possa manifestarsi. I nutraceutici possono essere efficacemente utilizzati, includendoli nella dieta quotidiana, dato che essi si posizionano nello spazio che va "oltre la dieta, prima dei farmaci", dato che combinano insieme le proprietà salutari nutrizionali e benefiche degli estratti alimentari con le proprietà curative dei composti attivi naturali che contengono.



Editorial

Foods. (2017). 6 (9), 74. <http://dx.doi.org/10.3390/foods6090074>

To Nutraceuticals and Back: Rethinking a Concept

A.Santini, E. Novellino

Department of Pharmacy, University of Napoli Federico II, Via D. Montesano, 49-80131 Napoli, Italy.

Abstract

The concept of nutraceuticals as pharma-foods comes from far. This term is made from the two words “nutrient” and “pharmaceutical”, was coined by Stephen De Felice, and is defined as “a food or part of a food that provide medical or health benefits, including the prevention and/or treatment of a disease”.

This definition leads to a partial overlap with the definition of a food supplement. In fact, both claim beneficial effects for health; however, while nutraceuticals are made from food or part of a food, food supplements are single substances used alone or in mixtures with the scope of adding micronutrients when the body is in need of them.

Riassunto

Il concetto di nutraceutici come alimenti farmaci viene da lontano. Questo termine è costituito dalle due parole "nutriente" e "farmaceutico", ed è stato coniato da Stephen DeFelice. Un nutraceutico è definito come "un alimento o parte di un alimento che fornisce benefici medici o sanitari, compresa la prevenzione e / o il trattamento di un malattia". Questa definizione porta a una parziale sovrapposizione con la definizione di integratore alimentare. In effetti, entrambi vantano effetti benefici per la salute; tuttavia, mentre i nutraceutici sono fatti da alimenti o parte di un alimento, gli integratori alimentari sono singole sostanze usate da sole o in miscele con lo scopo di aggiungere micronutrienti al corpo in caso di necessità

Annals of Pharmacology and Pharmaceutics

Short Communication
Published: 25 Sep, 2017



Annals of Pharmacology and Pharmaceutics. (2017). 2 (19), 1099, pp. 1-2.

Nutraceuticals, food supplements and cholesterol level control

A Santini, E. Novellino

Department of Pharmacy, University of Napoli Federico II, Via D. Montesano, 49-80131 Napoli, Italy.

Abstract

It should be made a clear distinguish between dietary supplements and nutraceuticals. There is lack of information on the definition and use of food matrices, functional foods, probiotics, herbal products, and food derived products which claim beneficial health effect but is often not supported by scientific data. On the opposite, nutraceuticals efficacy must be supported by clinical evidences. Increasing interest in nutraceuticals, dietary supplements, functional foods, etc., it is related to the growing awareness that the use of drugs may have undesirable side effects that may compromise or limit a long-term use.

A nutraceuticals is a food or part of a food, concentrated and administered in the appropriate pharmaceutical form, which provides clinically verified health benefits. Unfortunately, there is not yet a shared regulation defining the nutraceuticals as a new category within the area of food derived products.

Riassunto

Sarebbe opportuno stabilire un chiaro distinguo tra integratori alimentari e nutraceutici. Esiste una carenza di informazione sulla definizione e l'uso di matrici alimentari, alimenti funzionali, probiotici, prodotti a base di erbe e prodotti alimentari che vantano effetti benefici sulla salute che spesso non sono supportati da dati scientifici. Al contrario, l'efficacia dei nutraceutici deve essere supportata da evidenze cliniche. L'interesse crescente per i nutraceutici, gli integratori alimentari, gli alimenti funzionali, etc., è collegato alla crescente consapevolezza che l'uso di farmaci può avere effetti collaterali indesiderati che possono compromettere o limitare un loro uso a lungo termine. Un nutraceutico è un alimento o parte di un alimento, concentrato e somministrato nella forma farmaceutica appropriata, che fornisce benefici per la salute clinicamente verificati. Sfortunatamente, non esiste ancora una regolamentazione condivisa che definisca i nutraceutici come una nuova categoria nell'ambito dei prodotti derivati da alimenti.

REVIEW

Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework

Santini A¹, Cammarata SM², Capone G², Ianaro A¹, Tenore GC¹, Pani L³, Novellino E¹.

¹ Department of Pharmacy, University of Napoli Federico II, Via D. Montesano, 49 -, 80131, Naples, Italy.

² AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Via del Tritone, 181 -, 00187, Rome, Italy.

³ Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Miami, School of Medicine, 33136-1015, Miami, FL, USA.

Abstract

Currently, nutraceuticals do not have a specific definition distinct from those of other food-derived categories, such as food supplements, herbal products, pre- and probiotics, functional foods, and fortified foods. Many studies have led to an understanding of the potential mechanisms of action of pharmaceutically active components contained in food that may improve health and reduce the risk of pathological conditions while enhancing overall well-being. Nevertheless, there is a lack of clear information and, often, the claimed health benefits may not be properly substantiated by safety and efficacy information or in vitro and in vivo data, which can induce false expectations and miss the target for a product to be effective, as claimed. An officially shared and accepted definition of nutraceuticals is still missing, as nutraceuticals are mostly referred to as pharma-foods, a powerful toolbox to be used beyond the diet but before the drugs to prevent and treat pathological conditions, such as in subjects who may not yet be eligible for conventional pharmaceutical therapy. Hence, it is of utmost importance to have a proper and unequivocal definition of nutraceuticals and shared regulations. It also seems wise to assess the safety, mechanism of action and efficacy of nutraceuticals with clinical data. A growing demand exists for nutraceuticals, which seem to reside in the grey area between pharmaceuticals and food. Nonetheless, given specific legislation from different countries, nutraceuticals are experiencing challenges with safety and health claim substantiation.

Riassunto

Attualmente, i nutraceutici non posseggono una definizione specifica distinta da quella di altre categorie derivate dal cibo, come gli integratori alimentari, i prodotti a base di erbe, i pre e i probiotici, gli alimenti funzionali e quelli alimenti fortificati. Molti studi hanno portato alla comprensione dei potenziali meccanismi di azione dei componenti farmaceuticamente attivi contenuti nel cibo, e che possono migliorare la salute e ridurre il rischio di patologie mentre migliorano anche il benessere generale. Tuttavia, vi è una mancanza di informazioni chiare e, spesso, i presunti benefici per la salute potrebbero non essere adeguatamente sostanziate da informazioni sulla sicurezza, sulla efficacia, o da dati in vitro e in vivo, che possono indurre false aspettative e perdere di vista l'obiettivo del prodotto: la sua essere efficace così come dichiarato.

Manca ancora una definizione ufficialmente condivisa e accettata dei nutraceutici. Questi ultimi sono per lo più indicati come alimenti-farmaci, una potente strumentario da utilizzare oltre la dieta ma prima dei farmaci per prevenire e curare condizioni patologiche, come nel caso di quei soggetti che non possono o non sono ancora idonei per la terapia farmaceutica convenzionale. Quindi, è della massima importanza avere una definizione corretta e inequivocabile di nutraceutici e avere dei regolamenti condivisi. Sembra anche saggio valutare la sicurezza, il meccanismo di azione e l'efficacia dei nutraceutici con dati clinici. Esiste una domanda crescente per i nutraceutici, che sembrano risiedere nella zona grigia tra i prodotti farmaceutici e gli alimenti. Ciononostante, considerata la legislazione specifica che esiste in diversi paesi, i nutraceutici stanno affrontando grandi sfide per ottenere la convalida delle affermazioni di sicurezza e di salute nel loro utilizzo.



Expert Review of Clinical Pharmacology

ISSN: 1751-2433 (Print) 1751-2441 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ierj20>

Expert Rev Clin Pharmacol. 2018 Jun;11(6):545-547. doi: 10.1080/17512433.2018.1464911. Epub 201

Nutraceuticals: shedding light on the grey area between pharmaceuticals and food

Santini A, Novellino E.

Department of Pharmacy , University of Napoli Federico II , Napoli , Italy.

Abstract

The term ‘nutraceutical’, originally coined in 1989 by Stephen DeFelice, founder and chairman of the Foundation for Innovation in Medicine is a portmanteau of the words ‘nutrition’ (indicating a nourishing food or food component) and ‘pharmaceutical’ (with reference to a drug), the concept of nutraceutical and its potential has been described and widely assessed in the following years since 1995. It identifies a food or part of a food, which can be of vegetal or animal origin, and has a potential pharmaceutical activity. Food is the source of nutrients (macro and micro) for the body metabolism. In some circumstances, however, there is the lack of some of them so to require the addition to the regular diet of food supplements. These last are food-derived products which can compensate and/or can have a beneficial effect on health due to the addition of specific components (minerals, vitamins, etc.) if there is a lack of them in daily diet. Food supplements may not have any proven pharmacological effect. On the opposite, nutraceuticals should have proven health beneficial effect as a requirement.

Riassunto

Il termine "nutraceutico", originariamente coniato nel 1989 da Stephen DeFelice, fondatore e presidente della Fondazione per l'innovazione in medicina, è un neologismo sincratico derivato dalle due parole "nutrizione" (che indica un alimento o un componente alimentare) e "farmaceutico" (con riferimento a un farmaco). Il concetto di nutraceutico e il suo potenziale è stato descritto e ampiamente valutato negli anni successivi a partire dal 1995. Nutraceutico identifica un alimento o parte di un alimento, che può essere di origine vegetale o animale, e che ha una potenziale attività farmaceutica. Il cibo è la fonte di nutrienti (macro e micro nutrienti) per il metabolismo del corpo. In alcune circostanze, tuttavia, esiste la mancanza di alcuni di essi e occorre aggiungere alla dieta regolare degli integratori alimentari. Questi ultimi sono prodotti a base di alimenti che possono compensare e/o avere un effetto benefico sulla salute a causa della presenza compensativa di componenti specifici (minerali, vitamine, etc.) se essi vengono a mancare nella dieta quotidiana. Gli integratori alimentari potrebbero non avere alcun effetto farmacologico provato. Al contrario, i nutraceutici dovrebbero avere come requisito un effetto benefico sulla salute dimostrato.

Expert Opinion on Therapeutic Patents

2017 Impact Factor
2.867

 Publish open access in this journal



Expert Opinion on Therapeutic Patents, 28 (12), 875-882.(2018)

A decade of nutraceutical patents: where are we now in 2018?

Daliu P, Santini A, Novellino E.

Department of Pharmacy , University of Napoli Federico II , Napoli , Italy.

Abstract

In the last 10 years, nutraceuticals have grown in interest to researchers, industry, and consumers and are now familiar in the collective imagination as a tool for preventing the onset of a disease. Often nutraceuticals are confused with biologically active phytochemicals/botanicals which can have health benefits. This is a misunderstanding however as the term nutraceutical refers to a product that must have a beneficial effect on health proven by clinical testing. Areas covered: A search has been performed on both recent patents and the literature regarding nutraceuticals focusing on the beneficial and proven health effects on pathological conditions to give an overview of the state-of-the-art developments in this area. Patents and literature data addressing specific pathological conditions are discussed. Expert opinion: Nutraceuticals represent a challenge for the future of drug-based pharmacotherapy, and, at the same time, are a powerful tool for the prevention of chronic disease. They are not proposed as an alternative to drugs, but instead, can be helpful to complement a pharmacological therapy and prevent the onset of chronic diseases in subjects who do not qualify for conventional pharmacological treatment.

Riassunto

Negli ultimi 10 anni, i nutraceutici sono cresciuti nell'interesse dei ricercatori, dell'industria e dei consumatori e ora sono ormai diventati familiari nell'immaginario collettivo come strumento per prevenire l'insorgere di una malattia. Spesso i nutraceutici sono confusi con fitochimici e/o con i composti di origine vegetale biologicamente attivi che possono avere benefici per la salute. Questo è un equivoco tuttavia dato che il termine nutraceutico si intende riferito a un prodotto che deve avere un effetto benefico sulla salute e che deve essere dimostrato da test clinici.

Aree coperte: è stata effettuata una ricerca sia sui brevetti recenti sia sulla letteratura riguardante i nutraceutici che sui brevetti realizzati nel settore, concentrandosi sugli effetti benefici e comprovati sulla salute in condizioni di malattia, per offrire una panoramica degli sviluppi più avanzati in questo settore. L'articolo discute i brevetti esistenti e i dati di letteratura che trattano specifiche condizioni patologiche.

Parere dell'esperto: i nutraceutici rappresentano una sfida per il futuro della farmacoterapia basata sui farmaci e, allo stesso tempo, sono uno strumento potente per la prevenzione delle malattie

croniche. Non si intende che siano proposti come una alternativa ai farmaci, ma possono anzi essere utili per integrare una terapia farmacologica e prevenire l'insorgenza di malattie croniche in soggetti che non sono adatti ad un trattamento farmacologico convenzionale.



Expert Rev Clin Pharmacol. 2019 Jan;12(1):1-7. doi: 10.1080/17512433.2019.1552135. Epub 2018 Nov 30.

From pharmaceuticals to nutraceuticals: bridging disease prevention and management

Daliu P, Santini A, Novellino E.

Department of Pharmacy , University of Napoli Federico II , Napoli , Italy.

Abstract

Nutraceuticals, up today, do not have a specific definition distinct from those of other food-derived categories, e.g. food supplements, herbal products, pre and probiotics, functional foods, etc. They have, however, a pharmacological beneficial effect on health. Many studies have been recently addressed to assess their safety, efficacy, and regulation since they are getting growing attention by market and research, with the aim to clear the difference between them and other market available food-derived products that claim beneficial effect on health. Areas covered: The understanding of the potential mechanisms of action of pharmaceutically active substances contained in nutraceuticals that may improve health and reduce the risk of pathological conditions while enhancing overall well-being is the challenge for nutraceuticals to be considered as a preventive and therapeutic efficient tool in facing some diseases. Expert commentary: It is of utmost importance to have a proper and unequivocal definition of nutraceuticals and a shared regulation. Nevertheless, there is a lack of clear information and, often, the claimed health benefits may not be properly substantiated by safety and by efficacy in vivo data, which can induce false expectations and miss the target for a product to be effective, as claimed.

Riassunto

I nutraceutici, fino ad oggi, non hanno una definizione specifica distinta da quelle di altre categorie derivate dal cibo, come gli integratori alimentari, i prodotti a base di erbe, i pre e probiotici, gli alimenti funzionali, etc. Hanno, tuttavia, un effetto benefico farmacologico sulla salute. Molti studi sono stati recentemente indirizzati a valutare la loro sicurezza, efficacia e regolamentazione dal momento che stanno acquisendo crescente attenzione da parte del mercato e dalla ricerca; l'obiettivo è quello di chiarire la differenza tra i nutraceutici e gli altri prodotti derivati dagli alimenti che sono disponibili sul mercato e che vantano effetti benefici sulla salute.

Are interested: la comprensione dei potenziali meccanismi di azione di sostanze farmaceuticamente attive contenute in nutraceutici che possano migliorare la salute e ridurre il

rischio di patologie mentre migliorano il benessere generale è la sfida per i nutraceutici. Questi ultimi sono da considerare come uno strumento preventivo e terapeutico efficiente nell'affrontare alcune malattie.

Parere dell'esperto: è della massima importanza avere una definizione corretta e inequivocabile per i nutraceutici e avere anche una regolamentazione condivisa. Tuttavia, esiste una mancanza di informazioni chiare e, spesso, i presunti benefici per la salute potrebbero non essere adeguatamente dimostrati dalla sicurezza e dall'efficacia dei dati in vivo, in maniera tale da indurre false aspettative e perdere di vista l'obiettivo che un prodotto deve avere, e cioè l'efficacia come viene evidenziato (claimed).



Curr Pharm Biotechnol. 2015;16(3):265-71.

Exploring the Nutraceutical Potential of Polyphenols from Black, Green and White Tea Infusions – An Overview

¹G.C. Tenore, ²M Daglia, ¹R Ciampaglia, ¹E Novellino.

¹Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Via D. Montesano 49, 80131 Napoli, Italy;

²Department of Drug Sciences, University of Pavia, Via Taramelli 12, 27100 Pavia, Italy

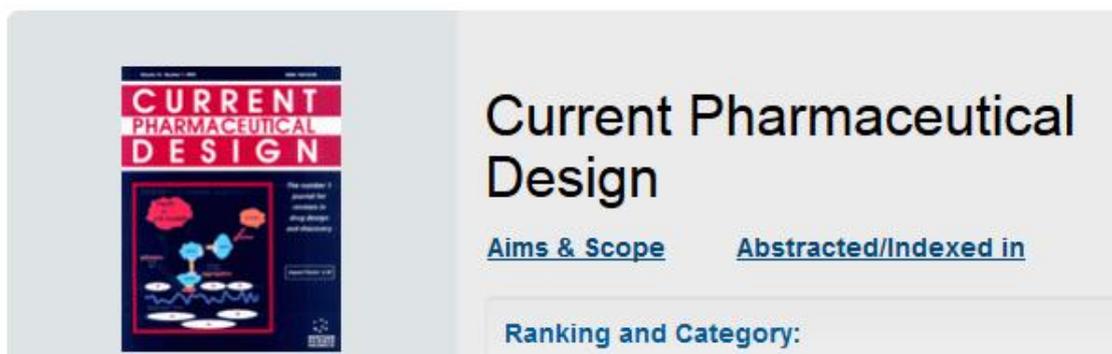
Abstract

Black, green, and white teas are the main commercial teas obtained from buds and leaves of *Camellia sinensis* (L.). The postharvest processing treatments, together with genotype and growing techniques, may strongly affect the chemical composition of the tea infusion and, thereby, its potential effects on health. Catechins constituted up to 30% of tea leaves dry weight. During fermentation, polyphenols undergo enzymatic oxidation, leading to the formation of condensed polymeric compounds regarded as responsible for the typical organoleptic properties of black tea leaves and related infusions. Scientific studies has been recently focusing on the possibility that tea polyphenols, particularly those of black and green tea, may lead to healthy properties in individuals affected by diseases correlated to metabolic syndrome. In vivo experiments reveal that green and black tea polyphenols may be able to reduce hyperglycemia and insulin resistance. Other works suggest that black tea polymeric products may be effective in decreasing blood cholesterol levels and hypertriacylglycerolemia. To this regard, very few data about white tea, being the rarest and the least handled tea, are available so far. It has been reported that white tea could show higher antioxidative capacity than green tea and to exert in vitro lipolytic activity. Considering the increasing interest towards healthy potential through diet and natural medicaments, the aim of the

present review was to overview the nutraceutical potential of polyphenols from tea after various degrees of fermentation.

Riassunto

Le varietà di tè nero, verde e bianco sono le principali tipologie di tè in commercio ottenuti da germogli e foglie di *Camellia sinensis* (L.). I trattamenti post-raccolta, insieme al genotipo e alle tecniche di coltivazione, possono influire fortemente sulla composizione chimica dell'infuso di tè e, quindi, sui suoi potenziali effetti sulla salute. Le catechine costituiscono fino al 30% del peso secco delle foglie di tè. Durante la fermentazione, i polifenoli subiscono ossidazione enzimatica, portando alla formazione di composti polimerici condensati considerati responsabili delle proprietà organolettiche tipiche delle foglie di tè nero e dei relativi infusi. Recentemente studi scientifici, si sono concentrati sulla possibilità che i polifenoli e nero possono essere in grado di ridurre l'iperglicemia e la resistenza all'insulina. Altri lavori del tè, in particolare quelli del tè nero e verde, possano avere proprietà salutistiche in persone affette da patologie associabili alla sindrome metabolica. Esperimenti *in vivo* rivelano che i polifenoli del tè verde suggeriscono che i prodotti polimerici del tè nero possono essere efficaci nel ridurre i livelli di colesterolo nel sangue e ipertriacilglicerolemia. A questo proposito, sono disponibili pochissimi dati sul tè bianco, essendo il tè più raro e meno manipolato. È stato riportato che il tè bianco potrebbe mostrare una maggiore capacità antiossidante del tè verde ed esercitare attività lipolitica *in vitro*. Considerando il crescente interesse del potenziale salutistico esercitato dalla dieta e dai prodotti naturali, lo scopo della presente review è quello di esaminare il potenziale nutraceutico dei polifenoli del tè dopo vari gradi di fermentazione.



Curr Pharm Des. 2017;23(17):2474-2487.

Effects of Tea and Coffee Consumption on Cardiovascular Diseases and Relative Risk Factors: An Update.

Di Lorenzo A¹, Curti V¹, Tenore GC², Nabavi SM³, Daglia M⁴.

¹ Department of Drug Sciences, Medicinal Chemistry and Pharmaceutical Technology Section, University of Pavia, Via Taramelli 12, 27100, Pavia, Italy.

² Department of Pharmacy, University of Naples Federico II, Via D. Montesano 49, 80131 Napoli, Italy.

³ Applied Biotechnology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, P.O. Box 19395-5487, Tehran, Iran.

⁴ Department of Drug Sciences, Pavia University, 27100, Pavia, Italy.

Background

Tea and coffee are the second and third most consumed beverages after water, respectively. The high consumption of these beverages is due to the sensorial properties and effects on psychological and physiological functions, induced by caffeine and many other bioactive components responsible for the protective effects on human health generally ascribed to these beverages.

Methods

The goal of this review article is to collect the scientific data obtained from clinical trials published in the last five years on the role of tea and coffee consumption against cardiovascular diseases (CVDs) and CVD risk factors such as hypertension, hyperglycemia, and hyperlipidaemia.

Results

In normal weight subjects, clinical trials showed that the consumption of tea is inversely associated to CVD risk factors or no association was found. Differently, in overweight subjects, the clinical trials and the metaanalyses showed an inverse correlation between tea consumption and CVDs. As regards coffee, it has long been suspected to be associated to high risk of CVDs. Nevertheless, some recent investigations reported that moderate coffee consumption have no effect or even protective

effects against CVDs risk factors. The results of the metaanalyses confirm this trend suggesting that moderate coffee drinkers could be associated to a lower risk of CVDs than non- or occasional coffee drinkers or no association can be demonstrated between coffee consumption and CVDs.

Conclusion

Literature data on tea consumption and CVD risk factors support that tea consumption reduces some risk factors especially in overweight people and obese subjects. Therefore, these results seem to suggest that tea could exert a protective effects against CVD development. As regards coffee, the results are controversial and did not allow to draw conclusions. Therefore, further research is needed before definitive recommendations for coffee consumption against CVD development can be made.

Background

il tè ed il caffè sono rispettivamente la seconda e la terza bevanda più consumata dopo l'acqua. L'elevato consumo di queste bevande è dovuto alle proprietà sensoriali e agli effetti sulle funzioni psicologiche e fisiologiche, indotte dalla caffeina e da molti altri componenti bioattivi responsabili degli effetti protettivi sulla salute umana generalmente ascrivibili a queste bevande.

Metodi

L'obiettivo di questa review è quello di raccogliere i dati scientifici ottenuti da studi clinici pubblicati negli ultimi cinque anni sul ruolo del consumo di tè e caffè contro le malattie cardiovascolari (CVD) ed i fattori di rischio cardiovascolari quali ipertensione, iperglicemia e iperlipidemia.

Risultati

Nei soggetti con peso normale, gli studi clinici hanno dimostrato che il consumo di tè è inversamente associato a fattori di rischio per CVD o che non è stata trovata alcuna associazione. Diversamente, nei soggetti in sovrappeso, gli studi clinici e metanalisi hanno mostrato una correlazione inversa tra consumo di tè e CVD. Per quanto riguarda il caffè, esso è stato a lungo sospettato di essere associato ad alto rischio di malattie cardiovascolari. Tuttavia, alcuni studi recenti hanno riportato che un moderato consumo di caffè non ha alcun effetto o addirittura effetti protettivi contro i fattori di rischio per CVD. I risultati delle metanalisi confermano questa tendenza suggerendo che i consumatori moderati di caffè potrebbero avere un rischio inferiore di sviluppare malattie cardiovascolari rispetto ai consumatori di caffè non occasionali o occasionali o che non è possibile dimostrare alcuna associazione tra consumo di caffè e malattie cardiovascolari.

Conclusioni

I dati di letteratura sul consumo di tè e i fattori di rischio per CVD sostengono che il consumo di tè riduce alcuni fattori di rischio soprattutto nelle persone in sovrappeso e nei soggetti obesi. Pertanto, questi risultati sembrano suggerire che il tè potrebbe esercitare un effetto protettivo sullo sviluppo di CVD. Per quanto riguarda il caffè, i risultati sono controversi e non consentono di trarre conclusioni. Pertanto, sono necessari ulteriori studi prima che possano essere formulate raccomandazioni definitive sul consumo di caffè rispetto allo sviluppo di CVD.



Curr. Pharm. Biotechnol. 2014 15(4): 298-303.

Tea consumption and risk of ischemic stroke: a brief review of the literature.

¹Nabavi SM, ²Daglia M, ¹Moghaddam AH, ¹Nabavi SF, ²Curti V

¹Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

²Department of Drug Sciences, Medicinal Chemistry and Pharmaceutical Technology Section, University of Pavia, Via Taramelli 12, 27100, Pavia, Italy

Abstract

Stroke is an important cerebrovascular disease which causes chronic disability and death in patients. Despite of its high morbidity and mortality, there are limited available effective neuroprotective agents for stroke. In recent years, the research aimed at finding novel neuroprotective agents from natural origins has been intensified. *Camellia sinensis* L. (tea) is the second most consumed beverage worldwide, after water. It is classified into green and white, oolong, black and red, and Pu-erh tea based on the manufacturing process. Catechins are the main phytochemical constituents of *Camellia sinensis* which are known for their high antioxidant capacity. On other hand, it is well known that oxidative stress plays an important role in the initiation and progression of different cardiovascular diseases such as stroke. Therefore, the present article is aimed to review scientific studies that show the protective effects of tea consumption against ischemic stroke.

Riassunto

L'ictus è un'importante malattia cerebrovascolare che causa disabilità cronica e morte nei pazienti. Nonostante la sua elevata morbilità e mortalità, sono disponibili limitati agenti neuroprotettivi efficaci contro di essa. Negli ultimi anni, è stata intensificata la ricerca volta a trovare nuovi agenti neuroprotettivi di origine naturale. *Camellia sinensis* L. (tè) è la seconda bevanda più consumata in tutto il mondo, dopo l'acqua. La classificazione basata sul processo di produzione annovera il tè verde e bianco, l'oolong, nero e rosso e quello Pu-erh. Le catechine sono i principali costituenti fitochimici della *Camellia sinensis*, noti per la loro elevata capacità antiossidante. D'altra parte, è ben noto che lo stress ossidativo gioca un ruolo importante nell'iniziazione e nella progressione di diverse malattie cardiovascolari come l'ictus. Pertanto, il presente lavoro ha lo scopo di revisionare gli studi scientifici che mostrano gli effetti protettivi del consumo di tè contro l'ictus ischemico.



Influence of *in vitro* simulated gastroduodenal digestion on the antibacterial activity, metabolic profiling and polyphenols content of green tea (*Camellia sinensis*)

A Marchese^a; E Coppo^a; A.P.Sobolev; ^bD Rossi; ^cL Mannina^{db}M Daglia^c

^aMicrobiology Unit DISC, University of Genoa, Largo R. Benzi, 10, 16132 Genoa, Italy

^bIstituto di Metodologie Chimiche, Laboratorio di Risonanza Magnetica “Annalaura Segre”, CNR, I-00015 Monterotondo, Rome, Italy

^cDepartment of Drug Sciences, Medicinal Chemistry and Pharmaceutical Technology Section, Pavia University, Via Taramelli 12, 27100 Pavia, Italy

^dDipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco, Sapienza Università di Roma, Piazzale Aldo Moro 5, I-00185 Rome, Italy

Abstract

The antistaphylococcal activity as well as the metabolic profiling and polyphenols content of green tea (*Camellia sinensis*) before and after *in vitro* simulated gastric, duodenal and gastroduodenal digestion were investigated. Gastric and duodenal digested samples showed antistaphylococcal activity, whereas gastroduodenal digested samples did not show any antibacterial activity. Metabolite analysis, carried out using an explorative untargeted NMR-based approach and a RP-HPLC-PAD-ESI-MSn method, showed that green tea polyphenols are stable under gastric conditions. Duodenal digested sample maintained the antibacterial activity, even if some polyphenols are widely degraded. Epicatechin 3-gallate, under duodenal digestive conditions, is hydrolyzed to produce epicatechin, whereas epigallocatechin 3-gallate reacts with digestive enzymes and a galloyl-high molecular weight derivative is produced. Gastroduodenal digestion results in degradation of polyphenols, especially gallocatechins, considered the main responsible for the antibacterial activity. These results explain the loss of activity of gastroduodenal digested samples and why *in vivo* green tea has neither protective nor therapeutic effects against intestinal and systemic bacterial infections.

Riassunto

L'attività antistafilococcica così come il profilo metabolico e il contenuto di polifenoli di tè verde (*Camellia sinensis*) sono stati studiati prima e dopo digestione gastrica, duodenale e gastroduodenale simulate *in vitro*. I campioni derivanti da digestione gastrica e duodenale separatamente hanno mostrato attività antistafilococcica, mentre i campioni derivanti da digestione gastroduodenale non hanno mostrato alcuna attività antibatterica. L'analisi dei metaboliti, effettuata utilizzando un'analisi esplorativa NMR untargeted ed un metodo RP-HPLC-PAD-ESI-MSn, ha dimostrato che i polifenoli del tè verde sono stabili sotto digestione gastrica. Il campione dopo

digestione duodenale ha mantenuto l'attività antibatterica, anche se alcuni polifenoli sono ampiamente degradati. L'epicatechina 3-gallato, in condizioni digestive duodenali, viene idrolizzata per produrre epicatechina, mentre l'epigallocatechina 3-gallato reagisce con gli enzimi digestivi per produrre un derivato galloile ad alto peso molecolare. La digestione gastroduodenale provoca la degradazione dei polifenoli, in particolare delle gallocatechine, considerate le principali responsabili dell'attività antibatterica. Questi risultati spiegano la perdita di attività dei campioni dopo digestione gastroduodenale e perché il tè verde *in vivo* non ha effetti né protettivi né terapeutici contro le infezioni batteriche intestinali e sistemiche.

Molecular Nutrition & Food Research

Mol Nutr Food Res. 2016 Mar;60(3):566-79. doi: 10.1002/mnfr.201500567. Epub 2015 Dec 29

Antidepressive-like effects and antioxidant activity of green tea and GABA green tea in a mouse model of post-stroke depression

Di Lorenzo A¹, Nabavi SF², Sureda A³, Moghaddam AH⁴, Khanjani S⁴, Arcidiaco P⁵, Nabavi SM², Daglia M¹

¹Department of Drug Sciences, Medicinal Chemistry and Pharmaceutical Technology Section, Pavia University, Viale Taramelli 12, Pavia, Italy.

²Applied Biotechnology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³Grup de Nutrició Comunitària i Estrès Oxidatiu (IUNICS) and CIBEROBN (Physiopathology of Obesity and Nutrition) Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, Spain.

⁴Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Iran.

⁵Centro Grandi Strumenti, University of Pavia, Pavia, Italy.

Abstract

Scope

Growing evidence suggests that oxidative stress plays a role in the development of chronic diseases such as cardiovascular disease and some psychiatric disorders. Tea consumption exerts beneficial effects against damage induced by cerebral ischemia-reperfusion in ischemic stroke and depressive symptoms in depression. The aim of this study was to evaluate, *in vivo*, the protective activity of green tea (GT) and GABA green tea (GGT) against post-stroke depression (PSD), a common consequence of stroke.

Methods and Results

The antidepressive-like effects of GT and GGT were determined by behavioral tests in a mouse model of post-stroke depression. The antioxidant activity was evaluated by GSH, SOD, and TBARS measurements on mouse brain. The chemical composition of tea extracts was characterized through chromatographic methods. GGT and GT resulted active in the modulation of depressive symptoms and the reduction of oxidative stress, restoring normal behavior, and at least in part, antioxidant endogenous defenses. The higher polyphenol, theanine, glutamine, and caffeine content may justify the higher activity found in GGT.

Conclusions

This work represents the first attempt to demonstrate the positive effect of tea, and especially GGT, on post-stroke depression and to correlate this effect with the antioxidant activity and phytochemical composition of tea.

Scopo del lavoro

Prove crescenti suggeriscono che lo stress ossidativo gioca un ruolo nello sviluppo di malattie croniche come le malattie cardiovascolari e alcuni disturbi psichiatrici. Il consumo di tè esercita effetti benefici contro il danno indotto da ischemia-riperfusion cerebrale nell'ictus ischemico e nei sintomi depressivi nella depressione. Lo scopo di questo studio era quello di valutare, *in vivo*, l'attività protettiva del tè verde (GT) e del tè verde GABA (GGT) contro la depressione post-ictus (PSD), una comune conseguenza dell'ictus.

Metodi e Risultati

Gli effetti antidepressivi di GT e GGT sono stati determinati mediante test comportamentali in un modello murino di depressione post-ictus. L'attività antiossidante è stata valutata mediante misurazioni GSH, SOD e TBARS sul cervello di topo. La composizione chimica degli estratti di tè è stata caratterizzata attraverso metodi cromatografici. GGT e GT sono risultati attivi nella modulazione dei sintomi depressivi e nella riduzione dello stress ossidativo, ripristinando il comportamento normale e, almeno in parte, le difese endogene antiossidanti. Il più alto contenuto di polifenoli, teanina, glutammina e caffeina può giustificare la maggiore attività riscontrata nel GGT.

Conclusioni

Questo lavoro rappresenta il primo sforzo per dimostrare l'effetto positivo del tè, e in particolare del GGT, sulla depressione post-ictus e per correlare questo effetto con l'attività antiossidante e la composizione fitochimica del tè.

Improvement of Antioxidant Defences and Mood Status by Oral GABA Tea Administration in a Mouse Model of Post-Stroke Depression

Maria Daglia,¹ Arianna Di Lorenzo,^{1,2} Seyed Fazel Nabavi,³ Antoni Sureda,⁴ Sedigheh Khanjani,⁵ Akbar Hajizadeh Moghaddam,⁶ Nady Braidy,^{7,8} and Seyed Mohammad Nabavi³

¹Department of Drug Sciences, Medicinal Chemistry and Pharmaceutical Technology Section, Pavia University, Viale Taramelli 12, 27100 Pavia, Italy;

²KOLINPHARMA S.p.A., Lainate, Corso Europa 5, 20020 Lainate (MI), Italy

³Applied Biotechnology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, P.O. Box 19395-5487, Tehran 19395-5487, Iran;

⁴Grup de Nutrició Comunitària i Estrès Oxidatiu and CIBEROBN (Physiopathology of Obesity and Nutrition), Universitat de les Illes Balears, Palma de E-07122 Mallorca, Spain;

⁵Department of Physiology, Faculty of Biological Sciences, Shahid Behshti University, P.O. Box 19615-1178, Tehran 19615-1178, Iran;

⁶Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, 47416-95447 Babolsar, Iran;

⁷Centre for Healthy Brain Ageing, School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW 2052, Australia;

⁸CHeBA NPI, Euroa Centre, Prince of Wales Hospital, Barker Street, Randwick, NSW 2031, Australia

Abstract

Green GABA (GGABA) and Oolong GABA (OGABA) teas are relatively new varieties of tea, whose chemical composition and functional properties are largely under-studied, despite their promising health capacities. Post stroke depression (PSD) is a complication of stroke with high clinical relevance, yielding increasing mortality and morbidity rates, and a lower response to common therapies and rehabilitation. **Methods:** Two chemically characterized commercial samples of GGABA and OGABA were investigated for effects on mood following oral administration using a mouse model of PSD, through common validated tests including the Despair Swimming Test and Tail Suspension Test. Moreover, the antioxidant activity of GGABA and OGABA was evaluated by determining the levels of lipid peroxidation products and the activity of antioxidant enzymes in the mouse brain *in vivo*. **Results:** GGABA and OGABA attenuated depressed mood by influencing behavioral parameters linked to depression. GGABA was more active than OGABA in this study, and this effect may be likely due to a higher content of polyphenolic substances and amino acids in GGABA compared to OGABA. GGABA also exerted a greater antioxidant activity. **Conclusions:** Our data suggests that GABA tea is a promising candidate that can be used as an adjuvant in the management of PSD.

Riassunto

Il tè verde GABA (GGABA) e Oolong GABA (OGABA) sono relativamente nuove varietà di tè, la cui composizione chimica e proprietà funzionali sono ampiamente sottovalutate, nonostante le loro promettenti capacità sanitarie. La depressione post-ictus (PSD) è una complicanza dell'ictus con un'elevata rilevanza clinica, che determina un aumento dei tassi di mortalità e morbilità e una

minore risposta alle terapie e alla riabilitazione. Metodi. Sono stati studiati due campioni commerciali di GGABA e OGABA chimicamente caratterizzati per gli effetti sull'umore in seguito alla somministrazione orale utilizzando un modello murino di PSD, attraverso test comuni validati tra cui il Despair Swimming Test ed il Tail Suspension Test. Inoltre, l'attività antiossidante di GGABA e OGABA è stata valutata determinando i livelli dei prodotti di perossidazione lipidica e l'attività degli enzimi antiossidanti nel cervello del topo *in vivo*. Risultati. GGABA e OGABA hanno attenuato l'umore depresso influenzando i parametri comportamentali legati alla depressione. GGABA era più attivo di OGABA in questo studio, e questo effetto potrebbe essere probabilmente dovuto ad un più alto contenuto di sostanze polifenoliche e amminoacidi in GGABA rispetto a OGABA. GGABA ha anche esercitato una maggiore attività antiossidante. Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che il tè GABA è un candidato promettente che può essere utilizzato come coadiuvante nella gestione della PSD.