



Nutraceutici: potenziali ambiti terapeutici.

Antonello Santini

Dipartimento di Farmacia, Università di Napoli “Federico II”
asantini@unina.it

XVI Congresso Nazionale dei Chimici
Reggio Calabria, 29-31 maggio, 2014



Àhārasambhavam vastu
rogās'
cāhārasambhavāh,
Hitāhitavis' esās' ca vis'
esah sukhaduhkhayoh

Caraka Samhita Sutrasthana (1, 28:45)



“Il corpo fisico è il prodotto di dieta e input sensoriali (stile di vita). Allo stesso modo, tutte le malattie sono il prodotto di dieta e stile di vita non corretto. Dieta e stile di vita salutari e non salutari sono i fondamenti di **salute e malattia**”

Caraka Samhita Sutrasthana (1, 28:45)



“La salute è uno stato completo di
ben-essere
fisico, mentale e sociale e non solo
l’assenza di malattia”

(OMS, 1947)



Prevenzione primaria

Prevenzione secondaria

Stili di vita – comportamenti - dieta

- Farmaci (medicina di attesa)
- **Nutraceutici (medicina di iniziativa)**

Nutraceutici: TORs.



- 1989 Stephen DeFelice, Presidente della
Foundation for Innovation in Medicine (Cranford), NJ, USA.

**Nutraceutico: un alimento
che fornisce
benefici salutistici oltre al
contenuto nutrizionale.**

(Merriam-Webster, 2013)

Nutraceutici: TORs.



 Per **nutraceutici** si intendono quei prodotti per uso orale contenenti alte concentrazioni di principi attivi derivati da alimenti, e che forniscono benefici sulla salute anche in senso preventivo e terapeutico.

 Non sono considerati al momento farmaci, scarsi sono gli studi controllati che ne valutano la reale efficacia.

 Manca una normativa condivisa di riferimento.

Nutraceutici: alimenti o farmaci?



QUESITO posto alla Commissione Europea E-000065/2011 (Cristiana Muscardin) circa la presenza sul mercato di prodotti, definiti “nutraceutici”, che, a differenza dei normali integratori alimentari, hanno effetti di prevenzione o riduzione del rischio di malattia, specialmente quelle degenerative di una particolare struttura o funzione dell'organismo.

- Risposta data dal Commissario John Dalli a nome della Commissione europea il 21 febbraio 2011:
- Il termine “nutraceutico” non è attualmente definito dalla legislazione comunitaria.
- Tali prodotti, ai sensi della normativa vigente, dovrebbero essere classificati come integratori alimentari o, a seguito dell'avvenuta autorizzazione all'immissione in commercio, come farmaci.



Nutraceutici: alimenti o farmaci?



Corte di Giustizia Unione Europea: Alimento – Farmaco.

- se viene presentato come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane (definizione "per presentazione");
- se è da somministrare all'uomo allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche dell'uomo (definizione "per funzione").

Prodotti a base vegetale commercializzati in forma di integratori alimentari (**di origine vegetale assimilati ai nutraceutici**) devono conformarsi alla direttiva 2002/46/CE sugli integratori alimentari e del regolamento (CE) n. 1924/2006 sulle affermazioni relative agli effetti nutrizionali e salutistici dei prodotti alimentari.

Se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, può rientrare contemporaneamente nella definizione di medicinale e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applica la Direttiva 2001/83/CE aggiornata dalla Direttiva 2004/27/CE (**alimenti farmaci e nutraceutici**).





Nutraceutici: dove si trovano.

Sono stati identificati circa 30.000 fitocomponenti nei vegetali.

- Circa 5.000-10.000 sono presenti negli alimenti vegetali di comune consumo.
- Assumendo 5 porzioni al giorno di frutta e verdura, si garantisce l'assunzione di circa 1.5 g/die di fitocomponenti nutraceutici.

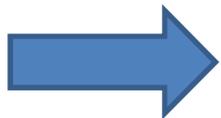


Nutraceutici: impieghi terapeutici.



Prevenzione/Terapia nutraceutica.

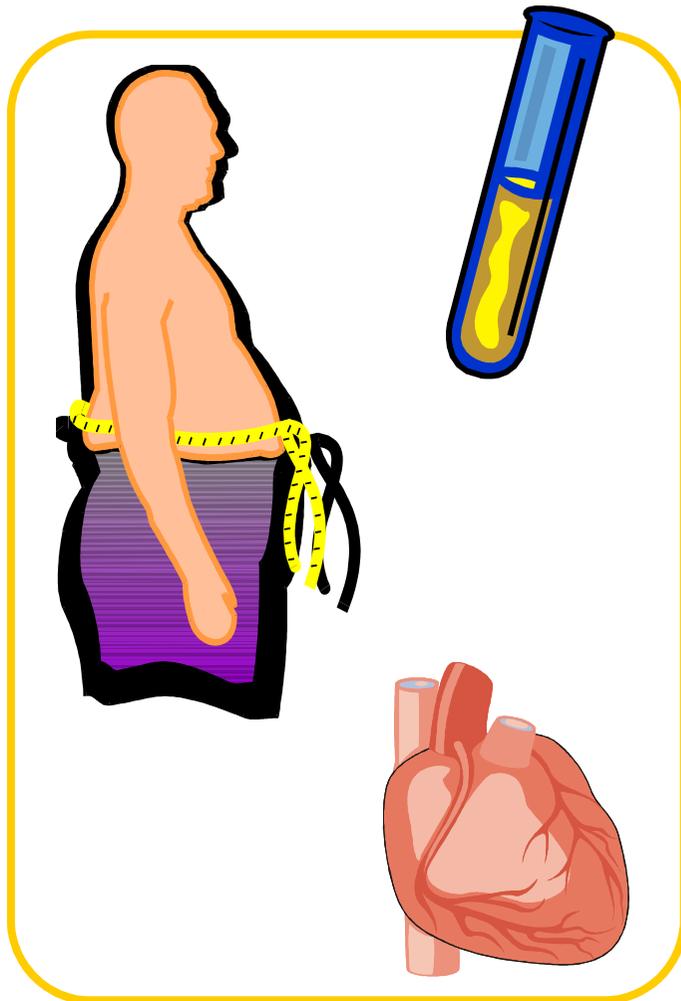
- Ipercolesterolemia
- Ipertensione
- Diabete di tipo 2
- Ipertrigliceridemia
-



Sindrome metabolica



La sindrome metabolica: alcuni dati.



50% degli Europei sono sovrappeso

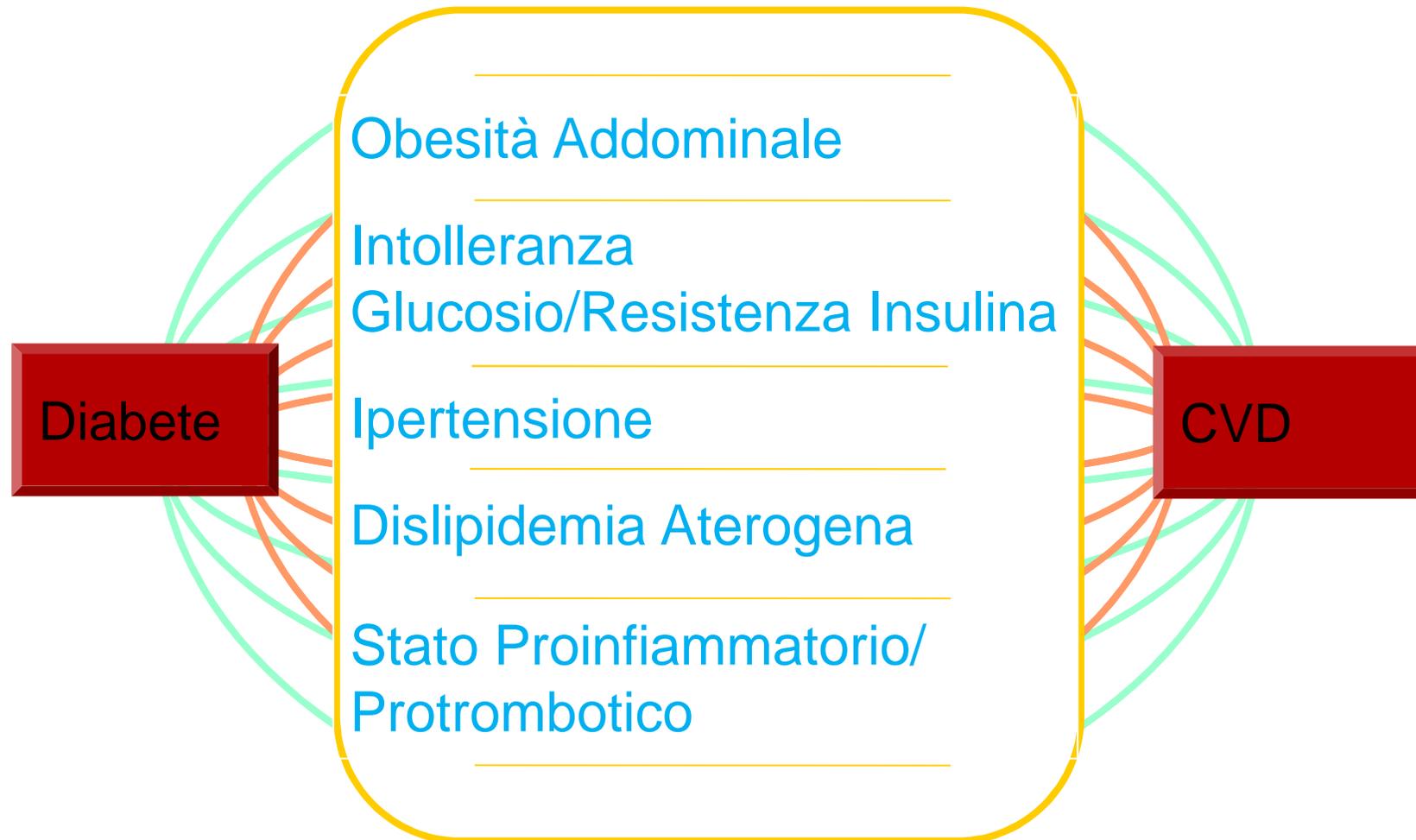
30% sono Obesi

23-24% in USA hanno SM

WHO ha stimato che circa 2.5 milioni di morti nel mondo siano dovute al sovrappeso ed in questi casi le malattie cardiovascolari sono la causa principale di morte

SM: ICD-9-CM code = 277.7

La sindrome metabolica “cluster” di fattori di rischio.



National Cholesterol Educational Program (NCEP), Adult Treatment Panel (ATP) III; 2001



La sindrome metabolica.

Obesità centrale (riferimento popolazione europea e nord-americana).

i. Circonferenza vita ≥ 94 cm (sesso maschile) e ≥ 80 (sesso femminile)

INSIEME a almeno **DUE** dei seguenti fattori:

ii. TG > 150 mg/dL o trattamento specifico

iii. CHDL < 40 mg/dL (sesso maschile) e < 50 mg/dL (sesso femminile) o trattamento specifico

iv. SBP ≥ 130 mmHg e/o DBP ≥ 85 mmHg o trattamento antiipertensivo

v. Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL o DM2 diagnosticato



Approccio terapeutico



SINDROME METABOLICA



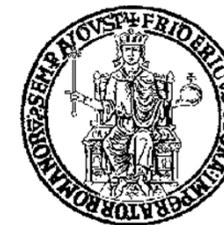
DANNO
D'ORGANO

NO

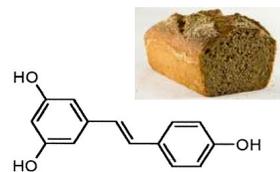
SI

CAMBIO DI ABITUDINI
STILE DI VITA
NUTRACEUTICI

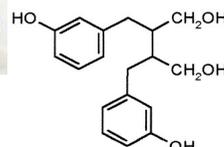
TERAPIA
FARMACOLOGICA



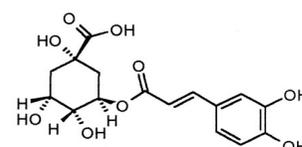
Fenoli monomerici e oligomerici



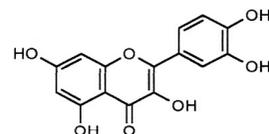
resveratrol
(stilbene)



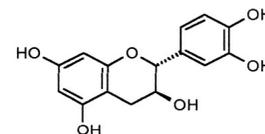
enterodiol
(lignan)



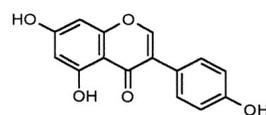
chlorogenic acid
(phenolic acid)



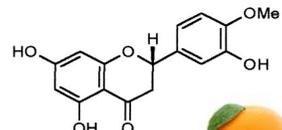
quercetin
(flavonol)



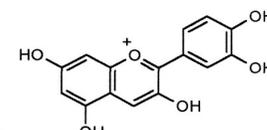
(+)-catechin
(flavanol)



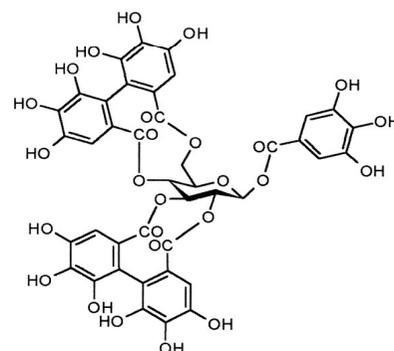
genistein
(isoflavone)



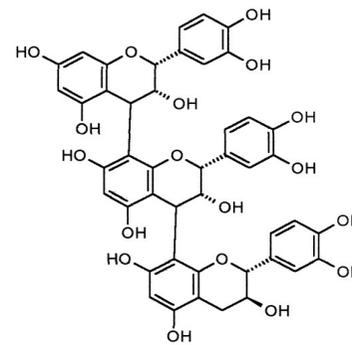
hesperetin
(flavanone)



cyanidin
(anthocyanidin)



casuarictin
(ellagitannin)

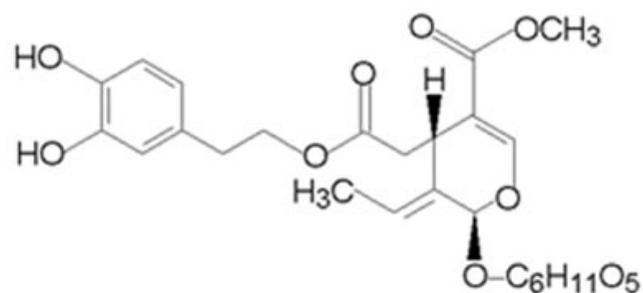


procyanidin trimer
(flavanol)

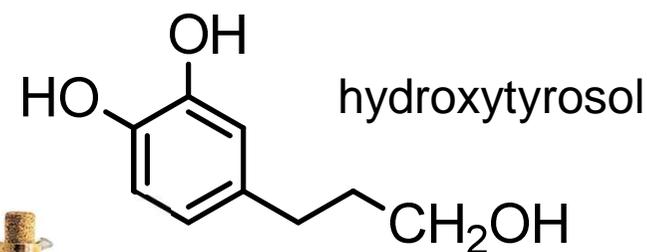




Derivati catecolici



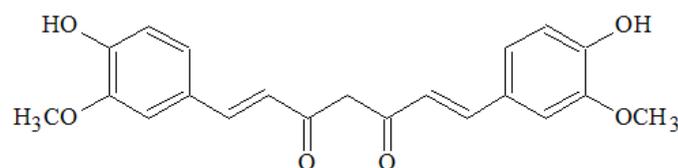
oleuropein



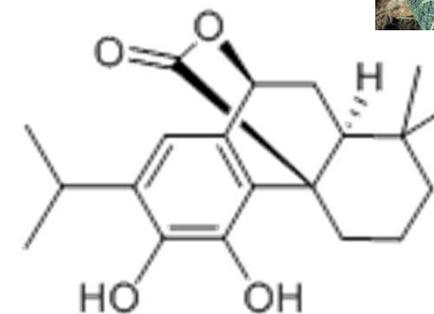
hydroxytyrosol



alkylresorcinols



curcumin



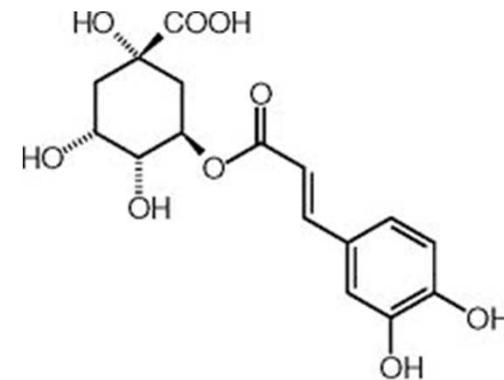
carnosol



Nutraceutici: impieghi possibili.

I polifenoli dell' **estratto di carciofo** (*Cynara scolymus*): i principali componenti sono l'Acido Clorogenico, la Cinarina e l'Acido Caffeico.

Nel '900 la ricerca scientifica si è concentrata sulle proprietà "epatostimolanti" epatoprotettive, coleretiche e ipocolesterolemizzanti degli estratti fogliari di *Cynara*, preconizzate dai medici già nel '700.



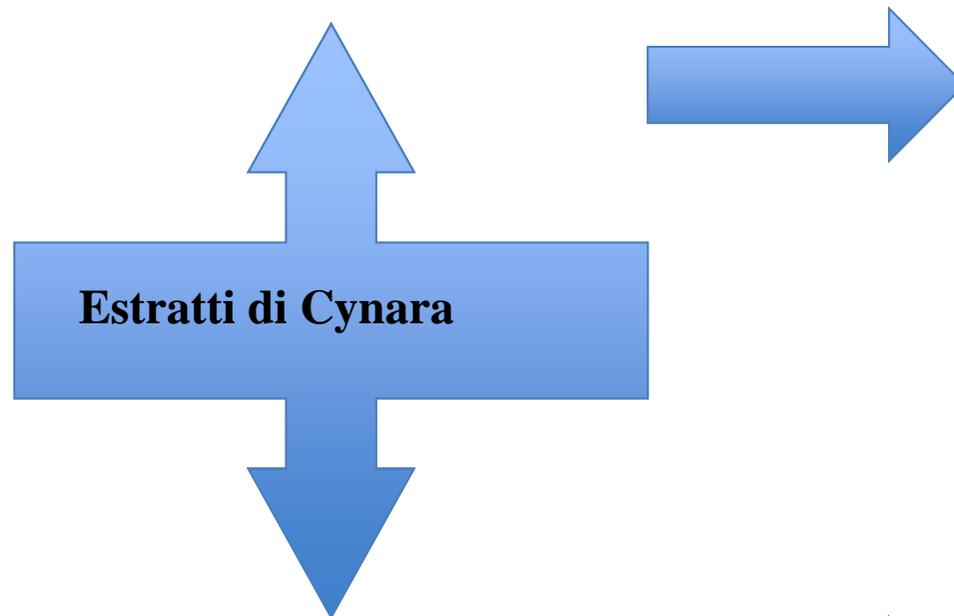
chlorogenic acid

Nutraceutici: impieghi possibili.



Carciofo: sostanze bioattive.

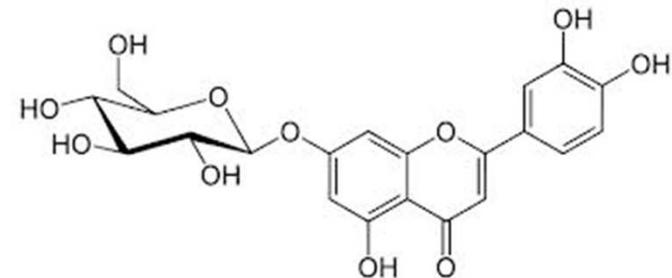
Acidi Clorogenici



Estratti di Cynara

Flavanoidi

- Acido 5-O-caffeilchinico
- Acido 1,5-dicaffeilchinico
- Acido Caffeico



- Luteolina
- Cinaroside
- Scolimoside

Nutraceutici: impieghi possibili.



Varietà carciofo	mg acido clorogenico/100g
<i>Romolo gambo</i>	27,826
<i>Romolo capolino</i>	6,276
<i>Romolo foglie</i>	0,5



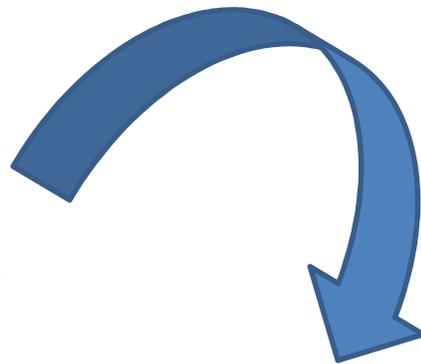
Quantificazione della attività antiossidante

Varietà carciofo	Total phenolic content mg AGE/100g	DPPH $\mu\text{molTE}/100\text{g}$	FRAP $\mu\text{molTE}/100\text{g}$
<i>Romolo gambo</i>	21,35	78,61	104,46
<i>Romolo capolino</i>	4,53	38,95	24
<i>Romolo foglie</i>	26,44	124,47	64,54



Nutraceutici: impieghi possibili.

Impiego **ecostenibile** degli scarti di lavorazione



Ac. Clorogenico
+ Luteolina
Cinarina
Ac. Caffeico
Cinaroside

Scavenging
activity

Inibizione
ox. LDL

Luteolina

Ac. Clorogenico
+ Cinarina

Riduzione del
colesterolo

**Fonti ricche di
molecole bioattive**





Nutraceutici: impieghi possibili.

Azione **ipocolesterolemizzante** di estratti di carciofo.

1. aumento della coleresi e quindi alla escrezione di sali e acidi biliari ricchi di colesterolo;
 2. inibizione della biosintesi del colesterolo.
- Il colesterolo è sintetizzato nel fegato a partire da acetil-CoA e poi rilasciato nel plasma.
 - L'entità della biosintesi epatica è controllata dalla concentrazione intracellulare di colesterolo.

Nutraceutici: impieghi possibili.



Il Tè Verde: Alimento Funzionale/Nutraceutico

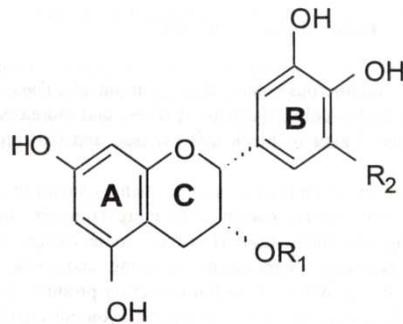
Prodotto dalla *Camellia sinensis* (L.).



Le foglie appena raccolte sono immediatamente processate per inattivare il processo di ossidazione enzimatica.

Ha la più elevata concentrazione di polifenoli rispetto agli altri tipi di tè.

Ha proprietà **ipoglicemizzanti**.



catechine	R ₁	R ₂
EGCG	Gallato	OH
ECG	Gallato	H
EGC	H	OH
EC	H	H



Nutraceutici: impieghi possibili.



FOCH 14104
31 May 2013

ARTICLE IN PRESS

No. of Pages 7, Model 5G

Food Chemistry xxx (2013) xxx–xxx



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Food Chemistry

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



In vitro hypoglycaemic and hypolipidemic potential of white tea polyphenols

Gian Carlo Tenore^{a,*}, Paola Stiuso^b, Pietro Campiglia^c, Ettore Novellino^a

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

^b Department of Biochemistry and Biophysics, Second University of Naples, Napoli, Italy

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



Tè Bianco



Tè Verde



Tè Nero

Nutraceutici: impieghi possibili.



Le Catechine: ruolo neuroprotettivo.



NEURO-SIGNALS

Review

Neurosignals 2005; 14:45-60
DOI: 10.1159/000085285

Received: June 15, 2005
Accepted after revision: March 1, 2006

Multifunctional Activities of Green Tea Catechins in Neuroprotection

Modulation of Cell Survival Genes, Iron-Dependent Oxidative Stress and PKC Signaling Pathway

Silvia A. Mandel, Yeel Avramovich-Tirosh, Lydia Reznichenko, Hailin Zheng, Orly Weinreb, Tamar Amit, Moussa B.H. Youdim



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT

Journal of Nutritional Biochemistry 17 (2006) 191-196

REVIEWS: CURRENT TOPICS

Mechanisms of action of green tea catechins, with a focus on ischemia-induced neurodegeneration

Brid A. Sutherland, Rosanna M.A. Rahman, Ian Appleton*

Department of Pharmacology and Toxicology, University of Otago, Dunedin, P.O. Box 4800, Dunedin, New Zealand
Received: 24 September 2005; accepted: 11 October 2005

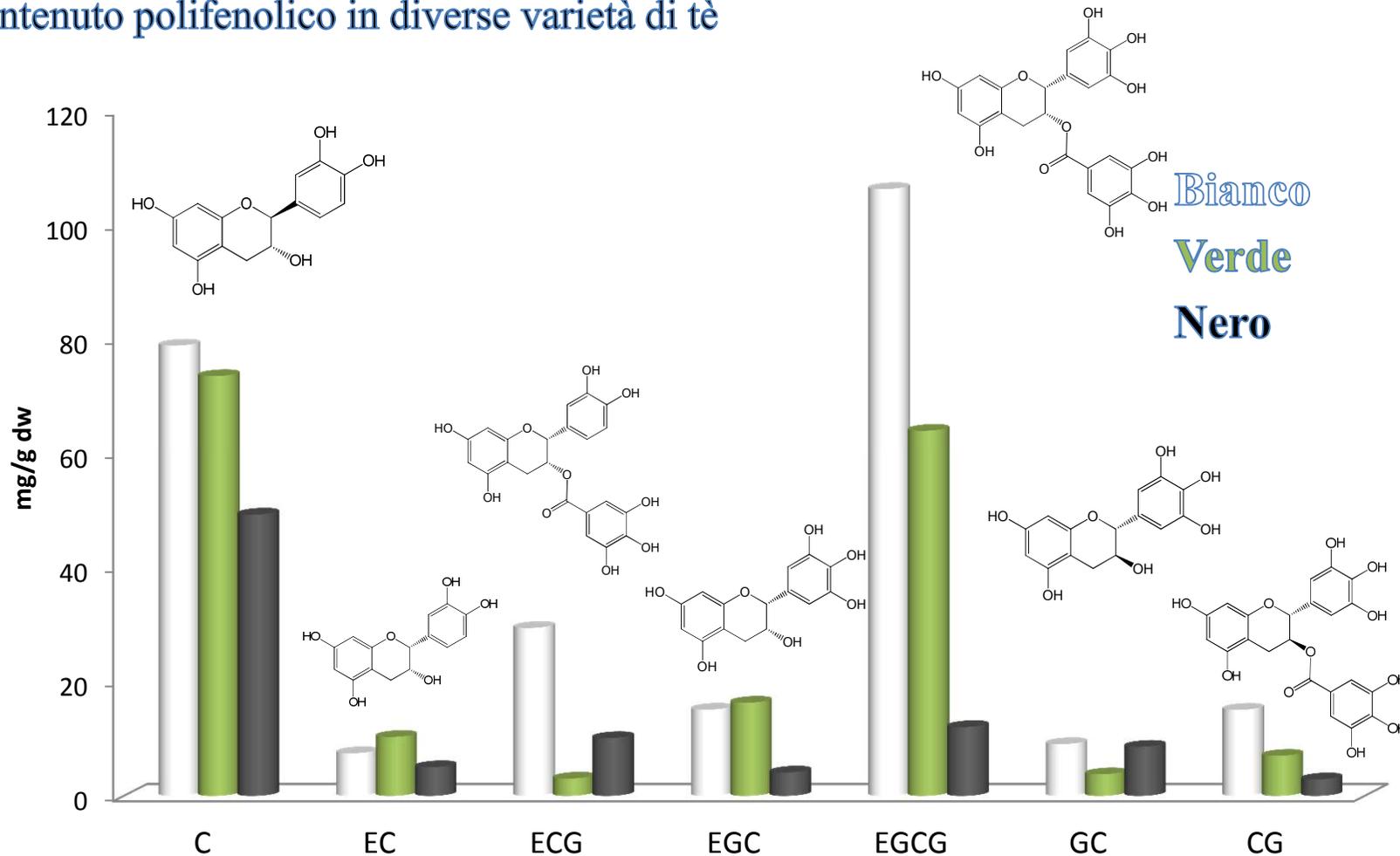
Journal of
Nutritional
Biochemistry



Nutraceutici: impieghi possibili.



Contenuto polifenolico in diverse varietà di tè



C = (-)-Catechina

EC = (-)-Epicatechina

ECG = (-)-Epicatechingallato

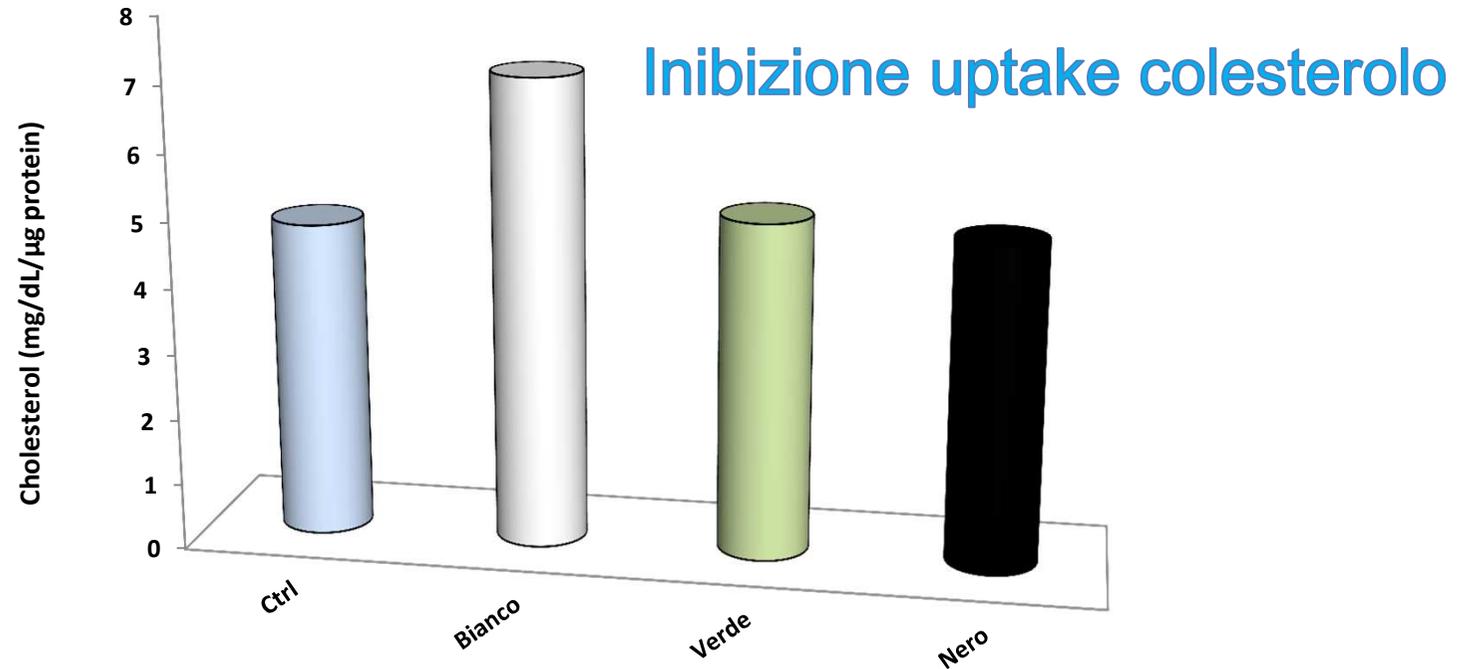
EGC = (-)-Epigallocatechina

ECGG = (-)-Epigallocatechingallato

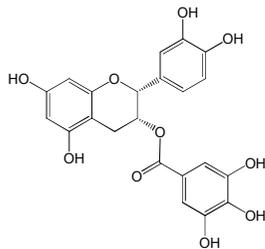
GC = (-)-Gallocatechina

CG = (-)-Catechingallato

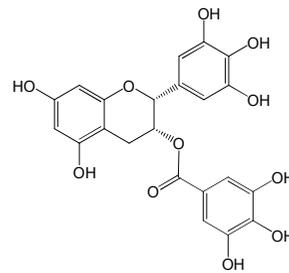
Nutraceutici: impieghi possibili.



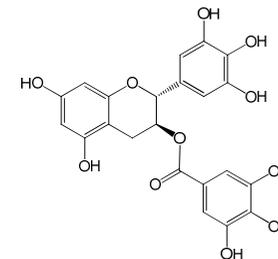
Principali metaboliti responsabili



ECG = (-)-Epicatechingallato

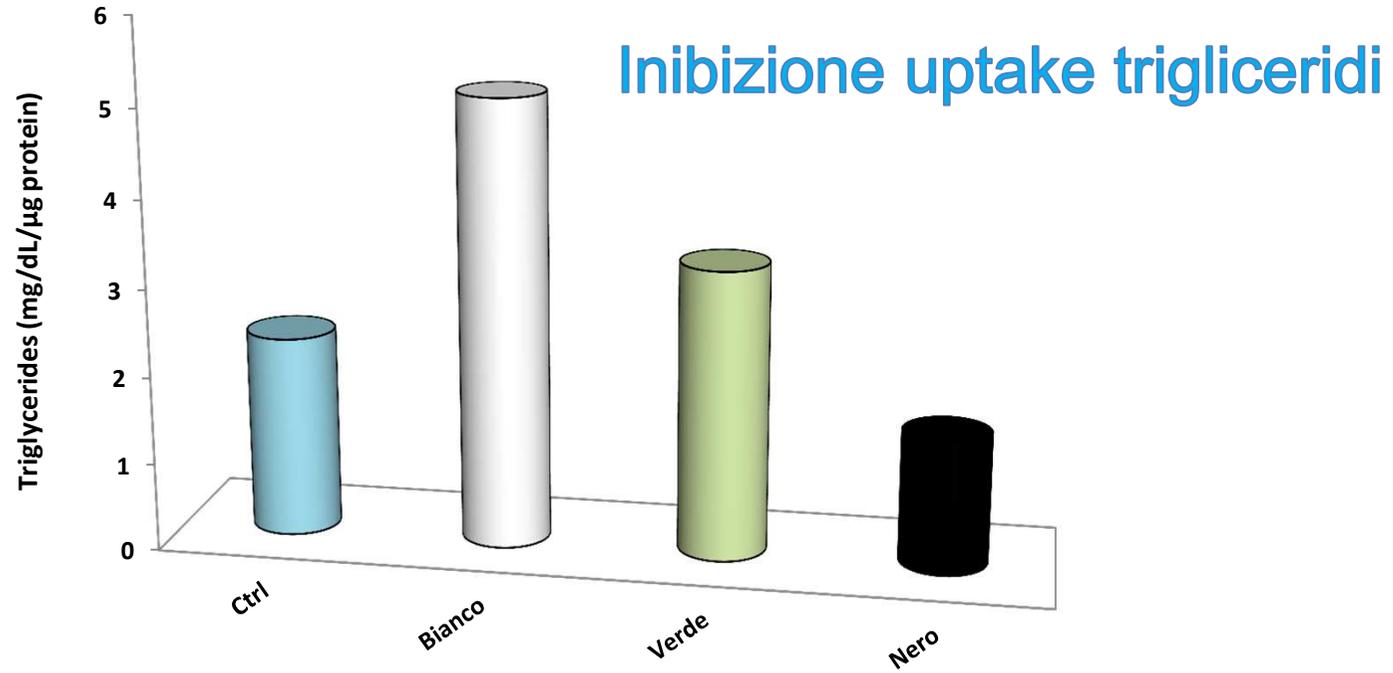


EGCG = (-)-Epigallocatechingallato

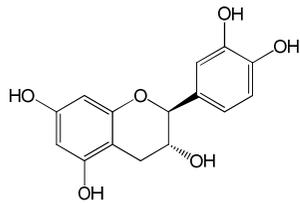


CG = (-)-Catechingallato

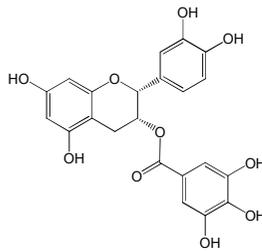
Nutraceutici: impieghi possibili.



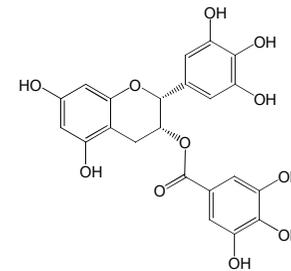
Principali metaboliti responsabili



C = (-)-Catechina



ECG = (-)-Epicatechingallato



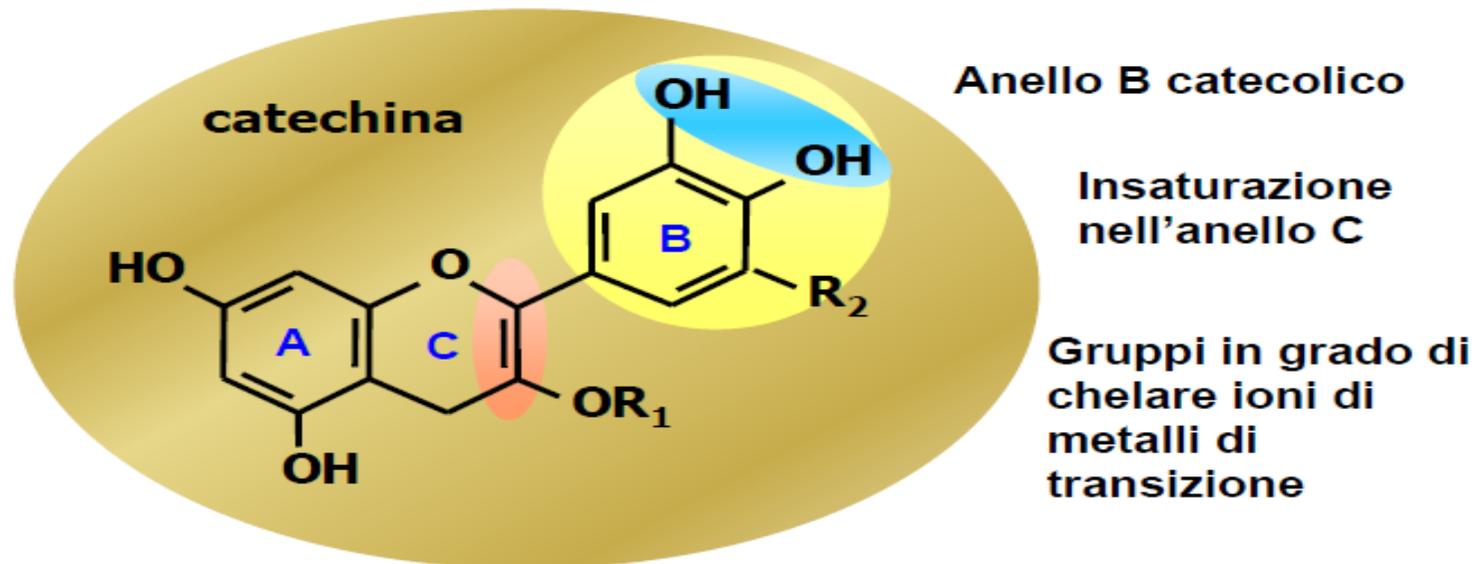
EGCG = (-)-Epigallocatechingallato

Nutraceutici: impieghi possibili.



Le Catechine: funzione antiossidante.

Proprietà Antiossidanti Classiche:



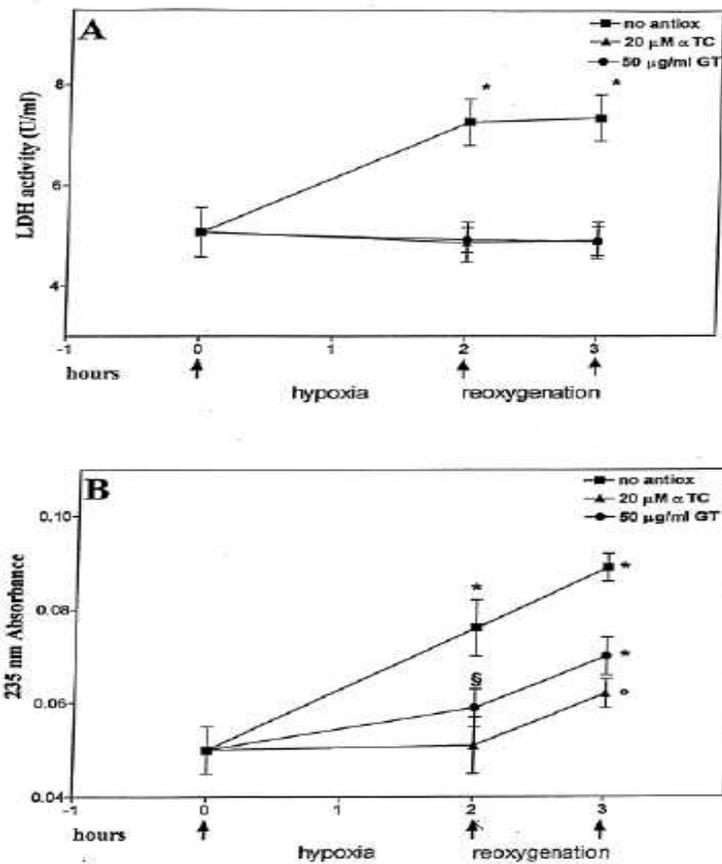
Potenti scavengers di ROS e RNS

- **Ruolo chemiopreventivo**
- **Ruolo cardioprotettivo**
- **Ruolo neuroprotettivo**

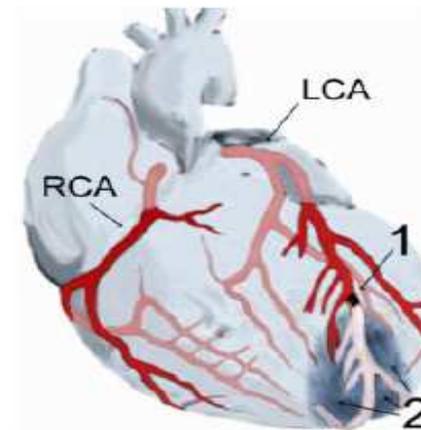


Nutraceutici: impieghi possibili.

Le Catechine: ruolo cardioprotettivo.



Nei confronti del danno da ipossia riossigenazione indotto nella cellula cardiaca

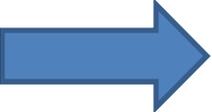


S. Hrelia et al. *J. Nutr. Biochem.* 13, 103-111 (2002)

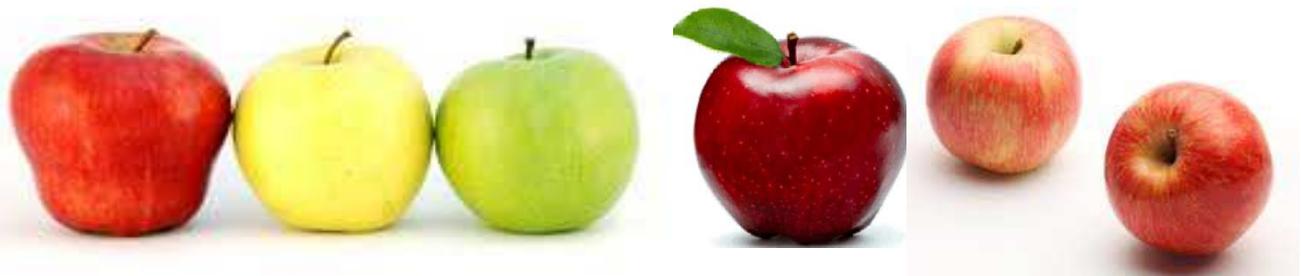


Nutraceutici: impieghi possibili.

La mela: Alimento Funzionale *in se*

La mela:  estratto  **nutraceutico**

- I. Fonte significativa di fitocomponenti conosciuti con il nome di flavonoidi, il cui principale componente è la Quercetina (5 – 15 mg / 100 g).
- II. Contiene polifenoli di documentata efficacia antiossidante.
- III. Estratti di mela inibiscono l'uptake del colesterolo.
- IV. L'effetto sull'organismo è analogo a quello delle statine.



Nutraceutici: impieghi possibili.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Food Chemistry

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



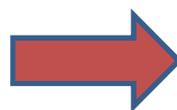
Nutraceutical potential of polyphenolic fractions from Annurca apple (*M. pumila* Miller cv Annurca)

Gian Carlo Tenore^{a,*}, Pietro Campiglia^b, Paola Stiuso^c, Alberto Ritieni^a, Ettore Novellino^a

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

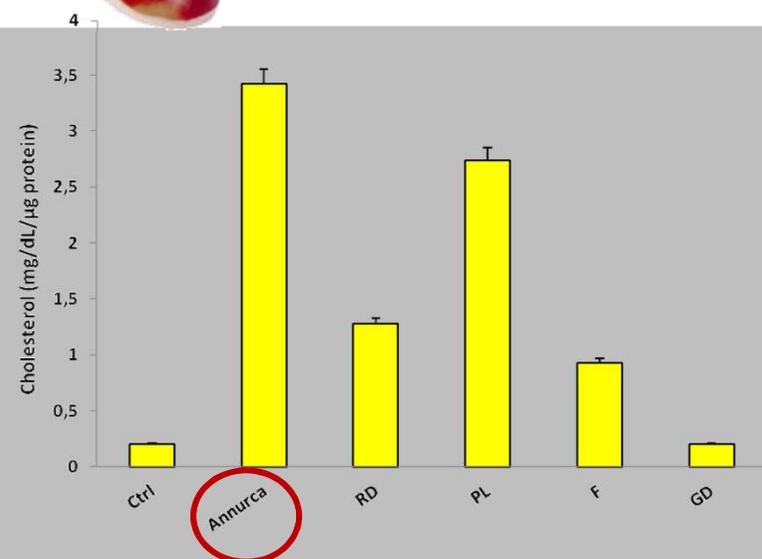
^b Department of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, University of Salerno, Via Ponte Don Melillo, 1, 84084 Salerno, Italy

^c Department of Biochemistry and Biophysics, Second University of Naples, Napoli, Italy



Inibizione dell'uptake
del colesterolo.

Flesh





Nutraceutici: impieghi possibili.



Annurca



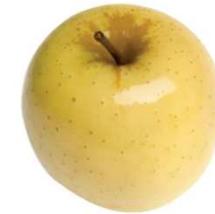
Red Delicious



Pink Lady



Fuji

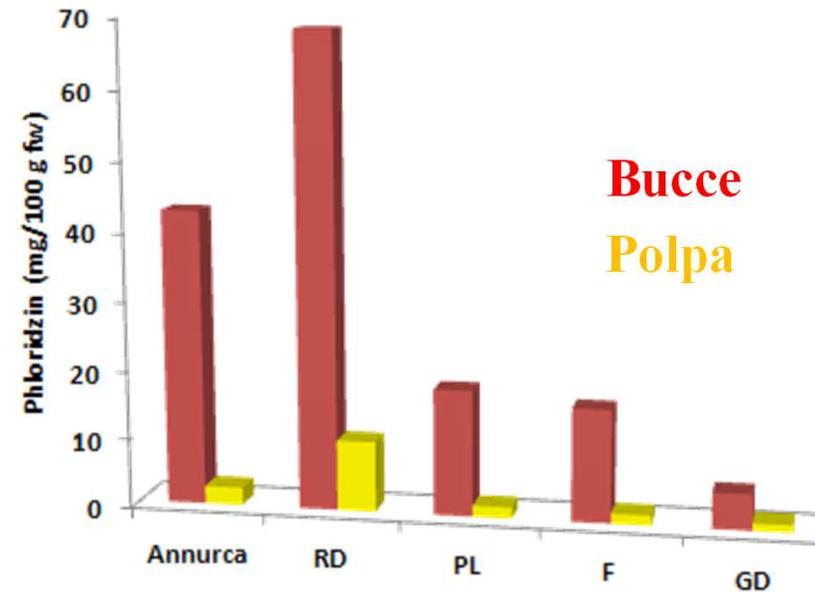


Golden Delicious

Metaboliti ipoglicemizzanti.



Florizina





Nutraceutici: impieghi possibili.



Annurca



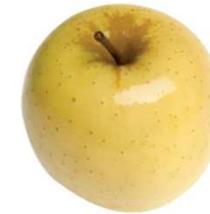
Red Delicious



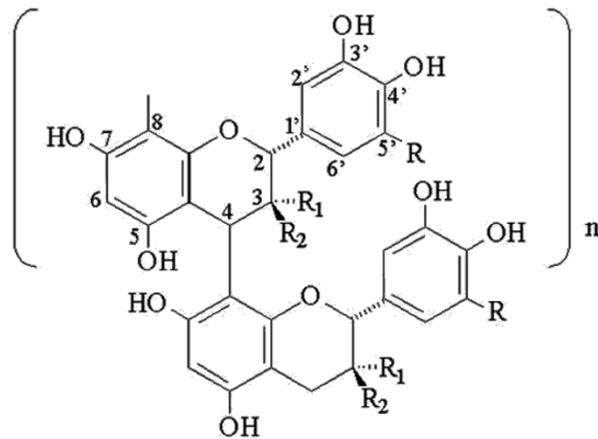
Pink Lady



Fuji

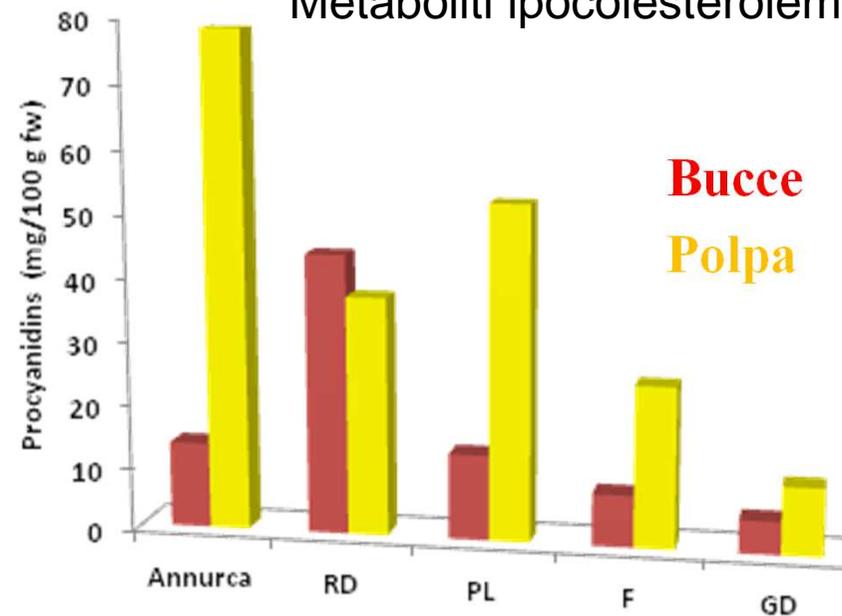


Golden Delicious



Procianidine oligomeriche

Metaboliti ipocolesterolemizzanti



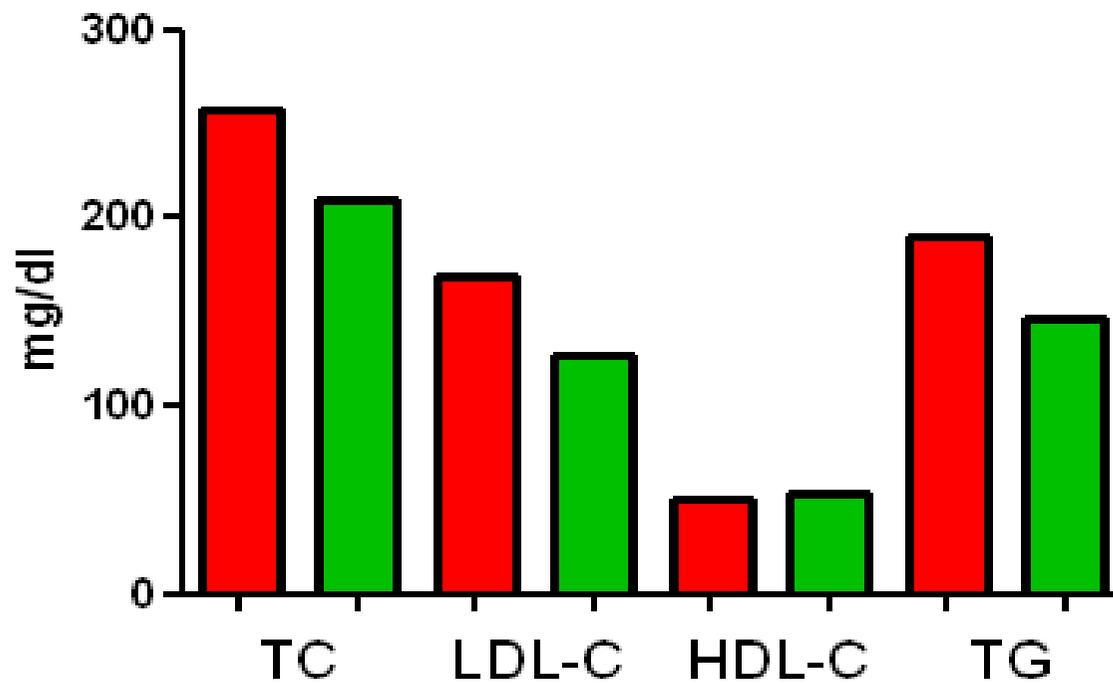


Nutraceutici e sindrome metabolica.

Mela "annurca"

Baseline

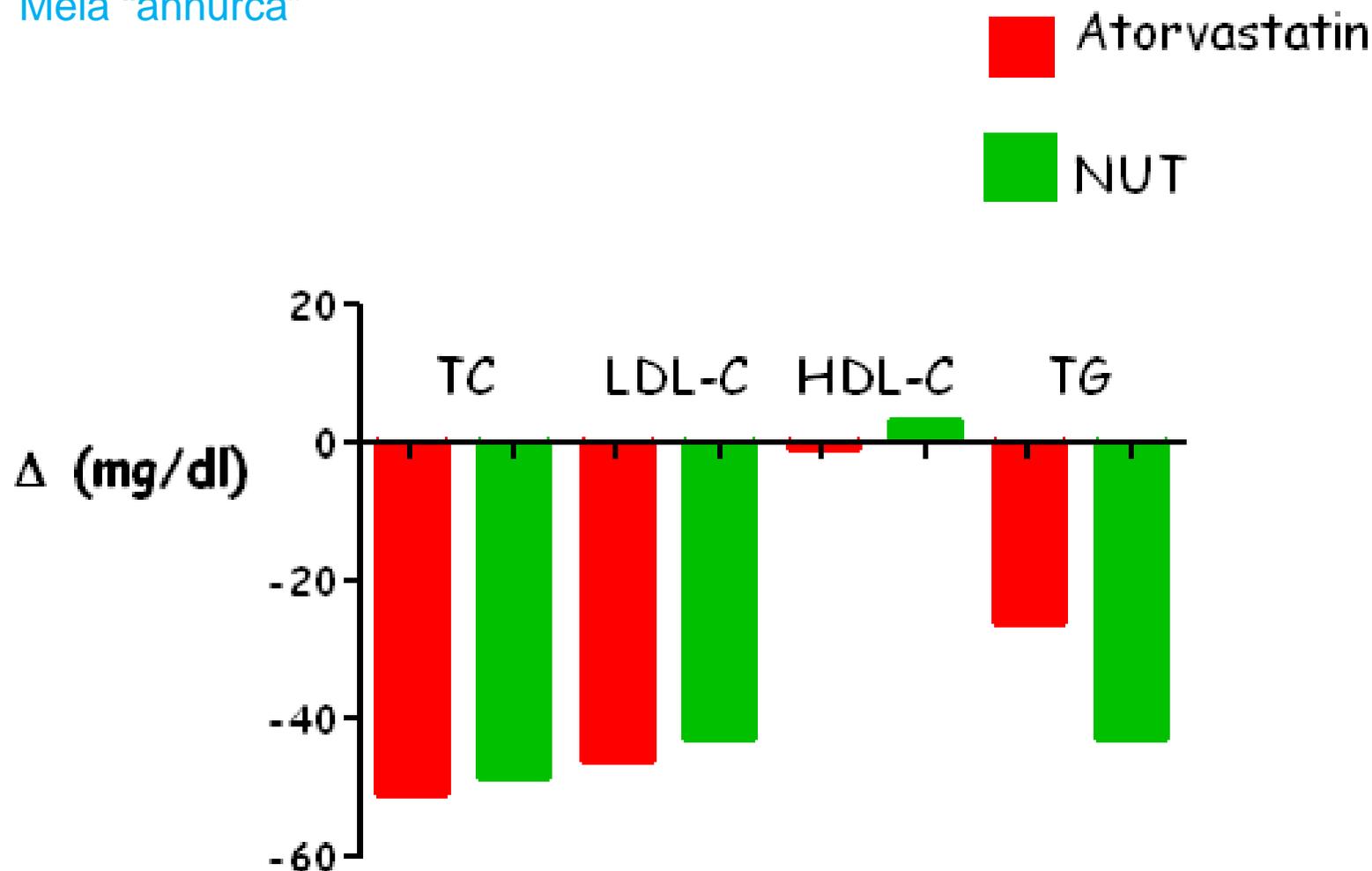
8 Week



Profilo lipidico in soggetti trattati con Atorvastatina o con nutraceutico (NUT)



Mela "annurca"



Potenziale nutraceutico dei polifenoli dell'uva.



Flavonoli
antocianine



Proantocianidine

“Protezione
antiossidante del
sistema
cardiovascolare”

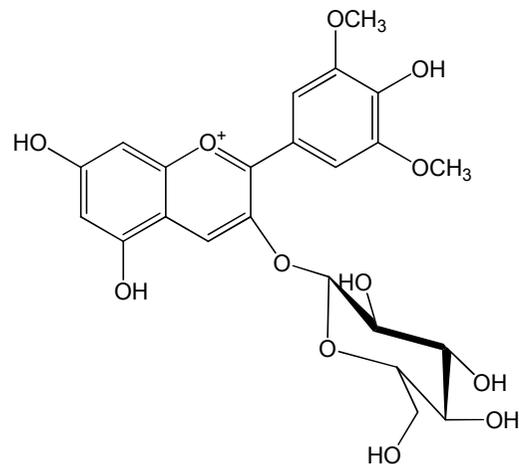
Shao et al. (2006). **Grape seed proanthocyanidin extract attenuates oxidant injury in cardiomyocytes.**
Pharmacological Research

Contenuto in polifenoli: succo > vino > grappolo/frutto

Costituenti principali.

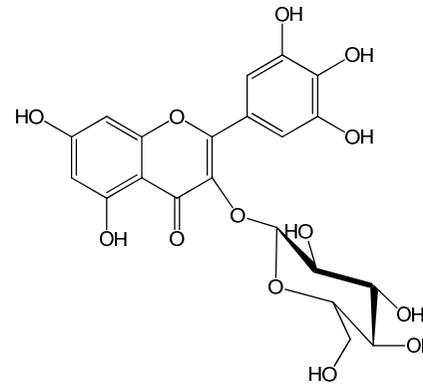


Antocianine

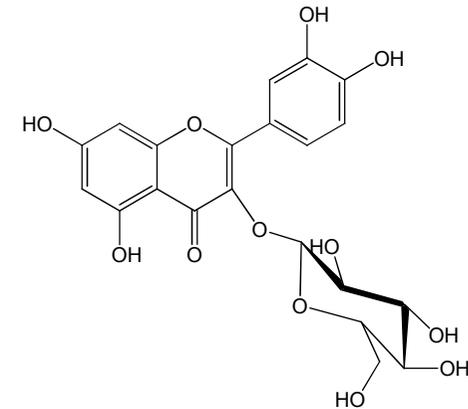


Malvidin-3-O-glucoside
114 mg/100 mL
35% anthocyanins

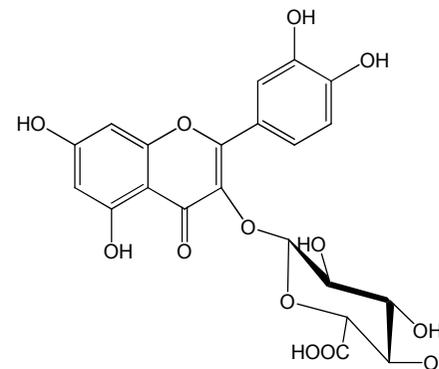
Flavonoli



Myricetin-3-O-glucoside
93 mg/100 mL
27% flavonols



Quercetin-3-O-glucoside
80 mg/100 mL
23% flavonols



Quercetin-3-O-glucuronide
76 mg/100 mL
22% flavonols



Costituenti principali.

Profilo polifenolico

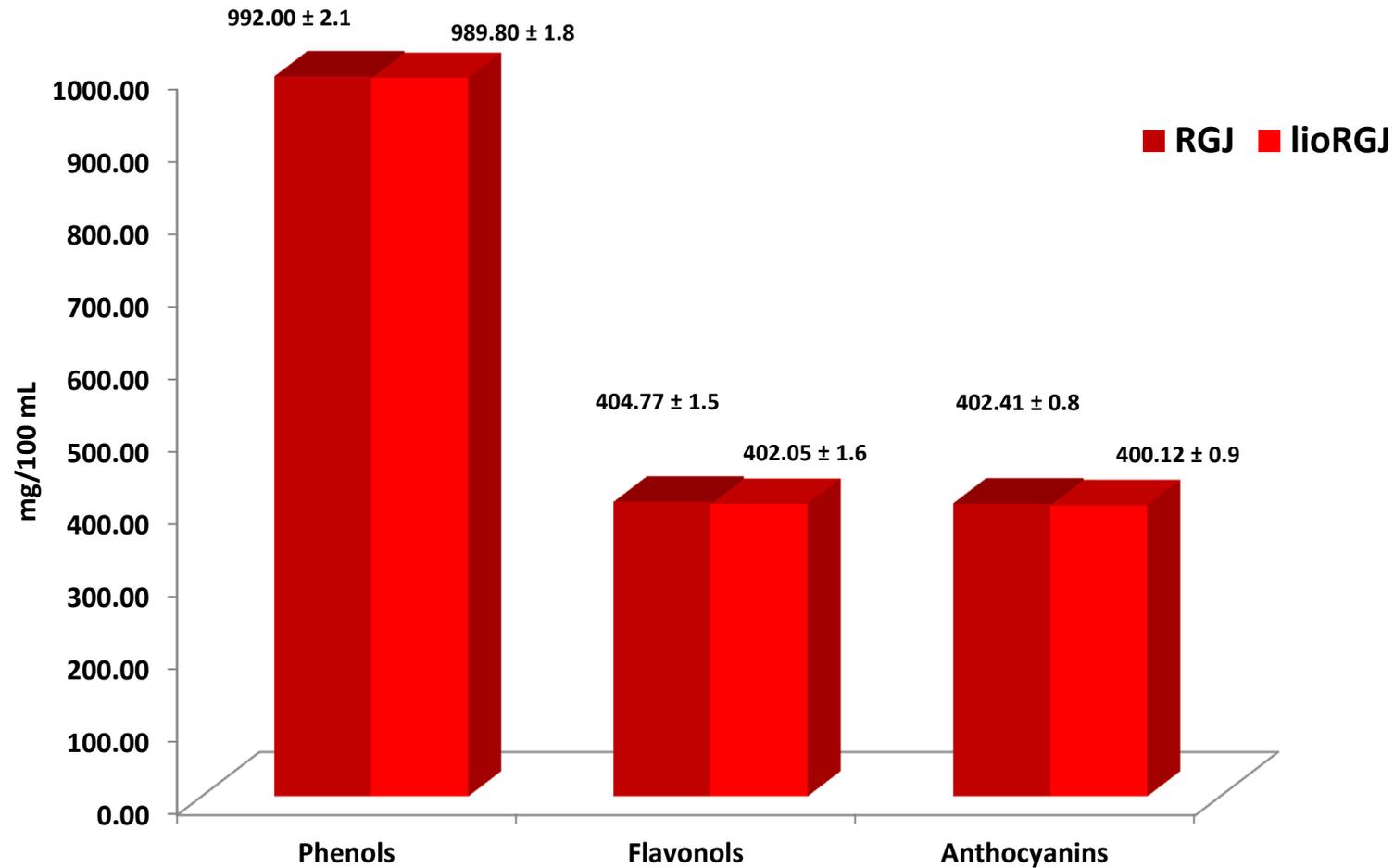
Antocianine

Peak	Compound	mg ME/100 mL*	
		RGJ	lioRGJ
1	Delphinidin-3-O-glucoside	34.78 ± 1.1	34.87 ± 1.3
2	Cyanidin-3-O-glucoside	21.63 ± 1.2	21.63 ± 1.1
3	Petunidin-3-O-glucoside	25.63 ± 1.4	25.68 ± 1.0
4	Peonidin-3-O-glucoside	31.24 ± 1.0	31.15 ± 0.9
5	Malvidin-3-O-glucoside	114.63 ± 1.9	114.50 ± 1.7
6	Delphinidin-3-O-acetylglucoside	10.38 ± 1.5	10.40 ± 0.3
7	Cyanidin-3-O-acetylglucoside	5.08 ± 0.9	5.01 ± 0.4
8	Malvidin-3-(6-O-coumaroyl)glucoside (cis isomer)	12.38 ± 0.8	12.21 ± 0.4
9	Malvidin-(6-O-caffeoyl)glucoside	52.99 ± 1.2	53.00 ± 0.6
10	Peonidin-3-(6-O-coumaroyl)glucoside (trans isomer)	4.32 ± 1.0	4.32 ± 0.2
11	Malvidin-3-(6-O-coumaroyl)glucoside (trans isomer)	14.66 ± 0.8	14.35 ± 0.1

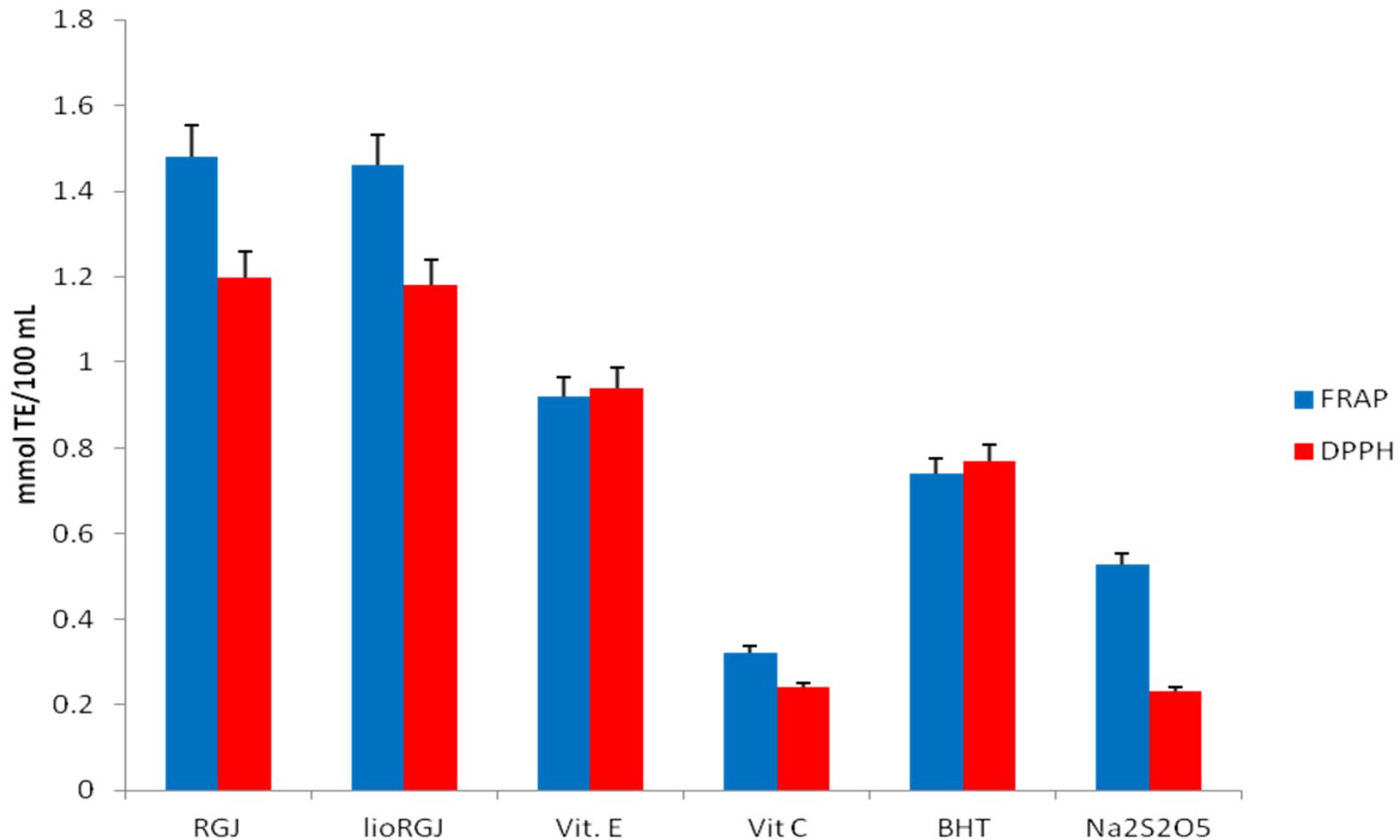
Flavonoli

Peak	Compound	mg QE/100 mL*	
		RGJ	lioRGJ
1	Myricetin-3-O-glucoside	93.1 ± 0.3	91.7 ± 0.2
2	Quercetin-3-O-glucuronide	75.6 ± 0.2	73.5 ± 0.3
3	Quercetin-3-O-glucoside	79.8 ± 0.07	78.4 ± 0.08
4	Laricitrin-3-O-galactoside	13.3 ± 0.08	11.9 ± 0.06
5	Kaempferol-3-O-glucoside	5.6 ± 0.02	5.6 ± 0.01
6	Laricitrin-3-O-rhamnose-7-acid	18.2 ± 0.1	16.8 ± 0.2
7	Kaempferol-3-O-caffeoylate	16.8 ± 0.02	16.8 ± 0.02
8	Isorhamnetin-3-O-glucoside	24.5 ± 0.03	23.1 ± 0.04
9	Syringetin-3-O-galactoside	19.6 ± 0.05	20.3 ± 0.03

Contenuto polifenolico del succo di uva rossa prima (RGJ) e dopo liofilizzazione (lioRGJ).



Attività antiossidante del succo di una (bacca rossa) prima (RGJ) e dopo liofilizzazione (lioRGJ)



FRAP = Potere antiradicalico indiretto
DPPH = Potere antiradicalico diretto

Potenziale nutraceutico dei polifenoli dell'uva.



“Antioxidant profile and *in vitro* cardiac radical-scavenging vs pro-oxidant effects of commercial red grape juices (*Vitis vinifera* L. cv. Aglianico N.)”

Gian Carlo Tenore, Michele Manfra, Paola Stiuso, Luigi Coppola,
Mariateresa Russo, Isabel Maria Gomez Monterrey, Pietro Campiglia
***Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2012**



Potenziale nutraceutico dei polifenoli dell'uva.



Succo di uva:

“Cibo funzionale → Potenziale nutraceutico”



Possibile impiego come **nutraceutico**:

Supporto alla terapia di patologie neoplastiche

(Jones et al., Int. J. Cancer Res., 10(1), 46-53, 2014)

Iperglicemia: un nuovo approccio.



Il recettore nucleare PPAR γ (proliferator-activated receptor gamma) svolge un ruolo centrale nel metabolismo lipidico e glucidico.

Problema: i farmaci PPAR-targeting sono caratterizzati da effetti collaterali indesiderati.

Prodotti naturali di biomateriale commestibile forniscono una risorsa strutturalmente diversa per alleviare i disturbi complessi tramite intervento nutrizionale su misura .

Le **Amorfrutine**, estratte dalle parti commestibili di due leguminose, *Glycyrrhiza foetida* e *Amorpha fruticosa*, sono nuovi e potenti antidiabetici.

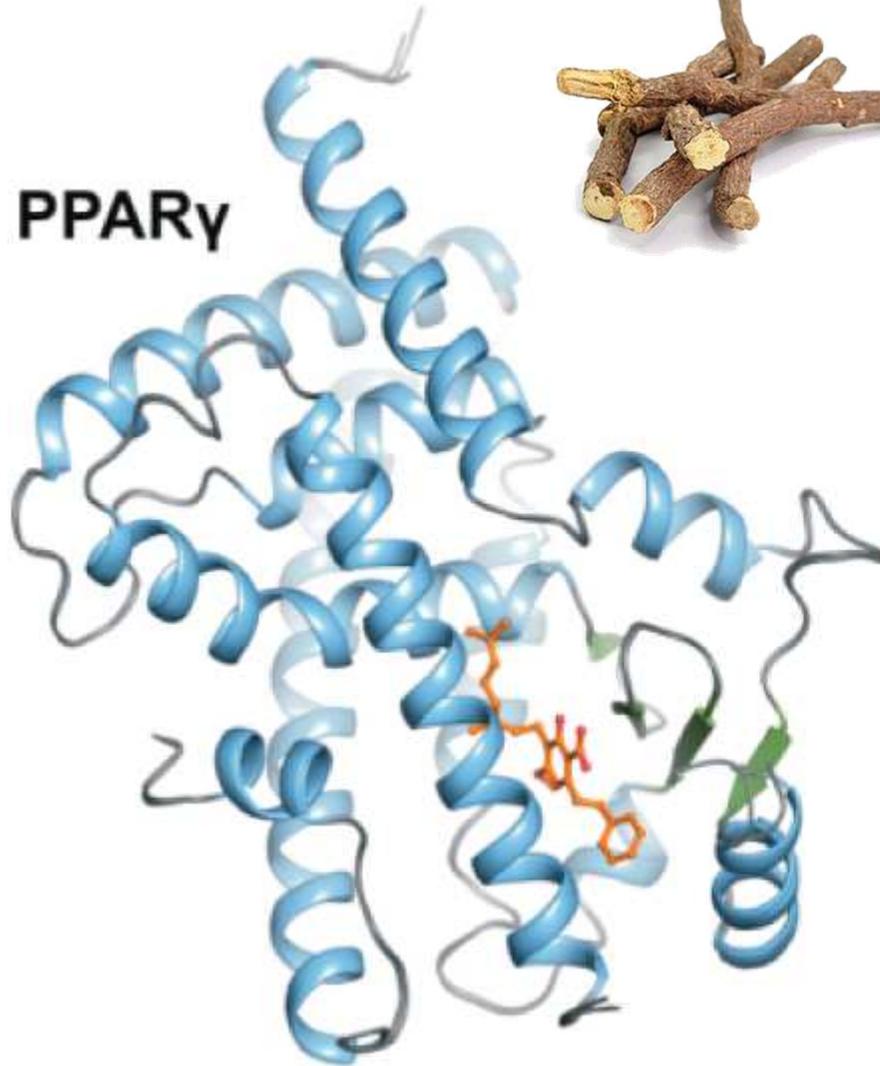
Legano in maniera selettiva ed attivano il recettore PPAR γ .



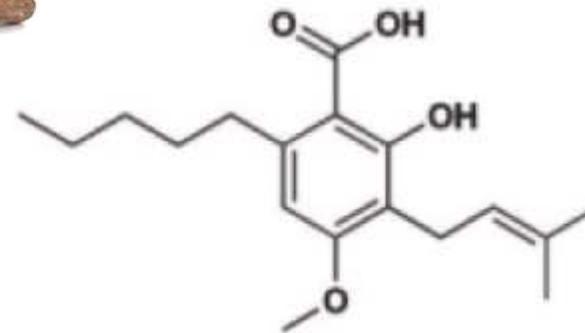
Iperglicemia.



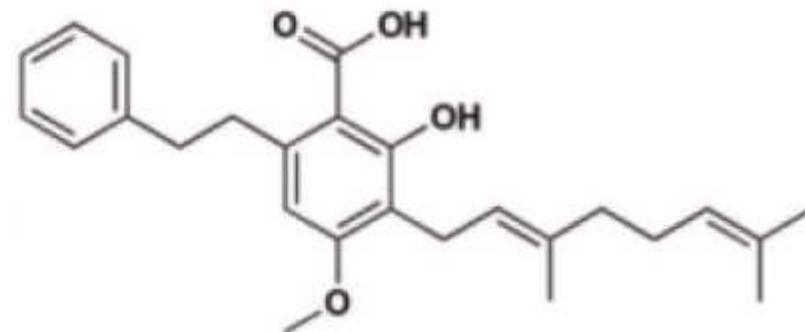
PPAR γ

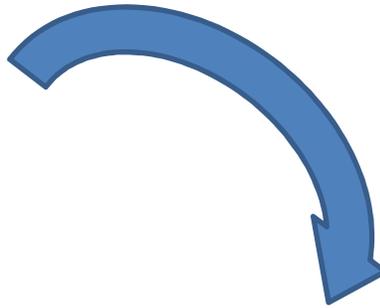


Amorfrutin 2



Amorfrutin B





“Beyond diet, before drugs”

