

TASK FORCE DI ATENEIO PER LA NUTRACEUTICA E GLI ALIMENTI FUNZIONALI

Indice

1. PIANO STRATEGICO: Task Force (TF) di Ateneo per la Nutraceutica e gli Alimenti Funzionali	pag. 1
2. Servizi offerti alle imprese	pag. 1
2.1. Trasferimento tecnologico	pag. 1
2.2. Supporto alle attività di ricerca e sviluppo di nuovi prodotti	pag. 2
2.2.1. Individuazione e ottimizzazione dei metodi estrattivi	pag. 2
2.2.2. Caratterizzazione chimica di alimenti ed estratti	pag. 2
2.2.3. Messa a punto di nuove forme di dosaggio e veicolazione	pag. 3
2.2.4. Studi preclinici <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	pag. 4
2.2.5. Studi clinici	pag. 4
2.3. Assistenza e consulenza in ambito regolatorio	pag. 5
2.3.1. Stesura di razionali scientifici e verifica delle formulazioni	pag. 5
2.3.2. Stesura e verifica di etichette e materiali informativi	pag. 5
2.3.3. Allestimento <i>application</i> per la richiesta di <i>health claims</i>	pag. 6
3. PROGETTO SCIENTIFICO DELLA TF: Esosomi da matrici vegetali come veicolo di microRNA e molecole bioattive per il controllo dei dismetabolismi	pag. 6
3.1. Aree tematiche rilevanti e caratterizzanti il progetto	pag. 6
3.2. Finalità del progetto	pag. 7
3.3. Descrizione delle motivazioni	pag. 7
3.4. Sintesi delle attività da svolgere	pag. 7



1. PIANO STRATEGICO:

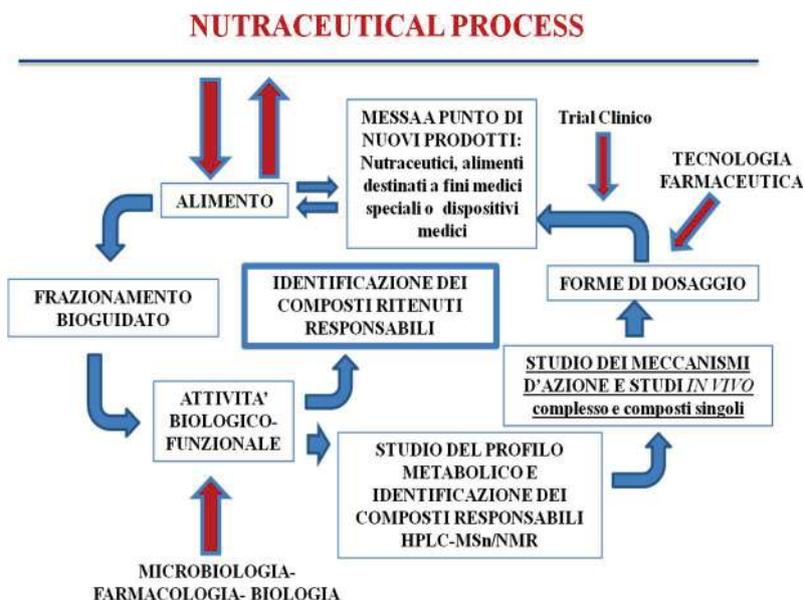
TASK FORCE DI ATENEIO PER LA NUTRACEUTICA E GLI ALIMENTI FUNZIONALI

La **Task Force di Ateneo per la Nutraceutica e gli Alimenti Funzionali (TF)** si propone 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 alla TF, 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.

2. SERVIZI OFFERTI ALLE IMPRESE

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 nutraceutici ed alimenti funzionali, con il coinvolgimento di docenti e ricercatori esperti di Chimica, Tecnologia Farmaceutica, Farmacologia, Biologia Cellulare e Molecolare, Legislazione Alimentare.



2.1. TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

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



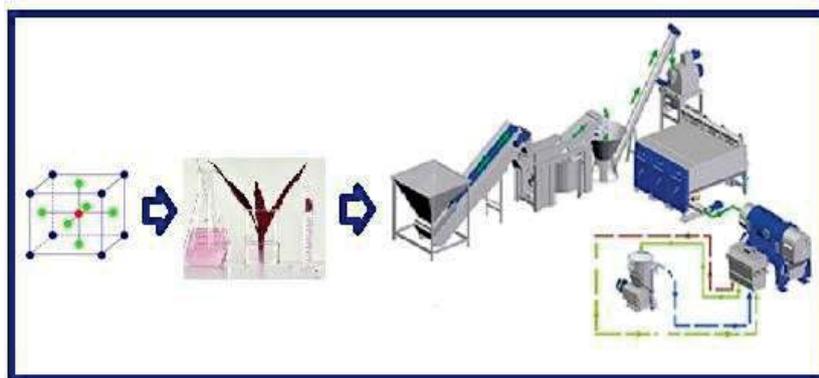
Per valorizzare il know-how prodotto in Ateneo, le conoscenze su nuovi prodotti, derivanti dalla ricerca svolta presso i Dipartimenti afferenti alla TF, ottenuti a partire da alimenti funzionali, di origine sia animale sia vegetale, da impiegare, tal quali o previa estrazione, quali ingredienti di prodotti 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.

2.2 SUPPORTO ALLE ATTIVITA' DI RICERCA E SVILUPPO

2.2.1 Individuazione e ottimizzazione dei metodi estrattivi

I laboratori chimici della TF 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*.

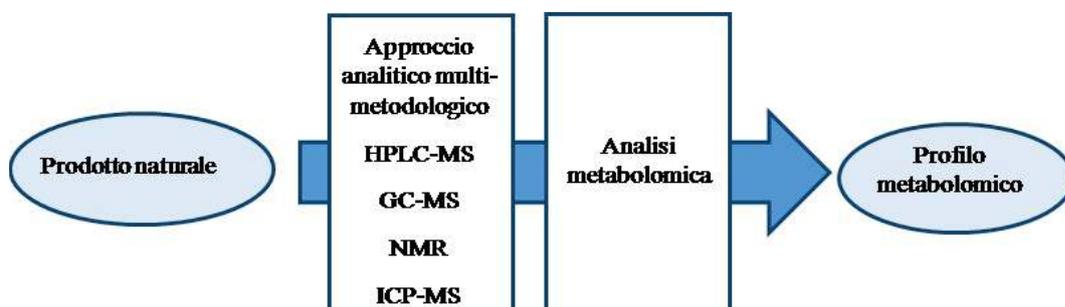


2.2.2 Caratterizzazione chimica di alimenti ed estratti

Mediante un approccio multi-metodologico 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:

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



2.2.3 Messa a punto di nuove forme di dosaggio e veicolazione

Nell'ambito della TF sono presenti laboratori di Tecnologia Farmaceutica dove, sulla base degli ingredienti costituenti un integratore alimentare, possono essere individuate ed 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. Inoltre, per valutare la fattibilità della formulazione dal punto di vista tecnologico, possono 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 Cmax, Tmax, AUC di composti bioattivi, in modelli animali e nell'uomo.





2.2.4 Studi preclinici *in vitro* e *in vivo*

I laboratori di biologia cellulare e molecolare della TF sono attrezzati per l'impiego di modelli cellulari ed 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 TF 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. Inoltre, sono stati 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.

2.2.5 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 TF è stato 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 presidi ospedalieri. Il gruppo si occupa, in particolare, della predisposizione della documentazione da presentare ai Comitati Etici, 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 ceco, 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 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.

2.3 ASSISTENZA E CONSULENZA IN AMBITO REGOLATORIO

2.3.1 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) predispone 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.

2.3.2 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.

2.3.3 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 TF a organizzare un ulteriore servizio finalizzato all'allestimento di *application* da presentare, tramite il Ministero della Salute, ad EFSA secondo le linee guida emanate dall'*Autorità* europea per la sicurezza alimentare (Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of a health claim application. Revision 3. 2021).

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 (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*.

3. PROGETTO SCIENTIFICO DELLA TF: **ESOSOMI DA MATRICI VEGETALI COME VEICOLO DI MICRORNA E MOLECOLE BIOATTIVE PER IL CONTROLLO DEI DISMETABOLISMI**

3.1. Aree Tematiche Rilevanti e Caratterizzanti

Il progetto si inserisce in un contesto multidisciplinare che coinvolge diverse aree di ricerca:

1. **Biotechnologie e Nanomedicina** – Studio degli esosomi vegetali come nanovettori naturali per il trasporto di microRNA e molecole bioattive.
2. **Scienze della Salute e Medicina Rigenerativa** – Analisi dell'efficacia degli esosomi vegetali nel controllo delle alterazioni metaboliche.

3. **Biologia Molecolare e Nutrigenomica** – Studio dell’interazione tra microRNA veicolati dagli esosomi e i meccanismi molecolari coinvolti nei dismetabolismi.
4. **Nutraceutica e Alimenti Funzionali** – Sviluppo di strategie per l’integrazione degli esosomi vegetali in prodotti alimentari con effetti benefici sulla salute metabolica.
5. **Sostenibilità e Green Technologies** – Utilizzo di matrici vegetali rinnovabili per la produzione di esosomi biocompatibili e a basso impatto ambientale.

3.2. Finalità del Progetto

L’obiettivo principale è lo sviluppo e la caratterizzazione di esosomi derivati da matrici vegetali per la veicolazione mirata di microRNA e molecole bioattive, con lo scopo di modulare i processi metabolici alterati e prevenire o trattare condizioni patologiche quali obesità, diabete di tipo 2, dislipidemie e sindrome metabolica.

3.3. Motivazioni

I dismetabolismi rappresentano un problema di salute pubblica in continua crescita, con un impatto significativo sulla qualità della vita e sui costi sanitari globali. Gli esosomi, vescicole extracellulari coinvolte nella comunicazione intercellulare, sono stati recentemente identificati come efficaci veicoli di molecole regolatrici, tra cui i microRNA, che possono modulare l’espressione genica e influenzare i processi metabolici.

L’uso di esosomi di origine vegetale offre diversi vantaggi rispetto a quelli di origine animale o umana, tra cui:

- **Biocompatibilità e sicurezza** – Assenza di rischi zoonotici e di rigetto immunitario.
- **Sostenibilità** – Derivazione da fonti rinnovabili e basso impatto ambientale.
- **Facilità di produzione e scalabilità** – Possibilità di estrazione da scarti agroalimentari, con riduzione degli sprechi.

Lo studio degli esosomi vegetali potrebbe quindi fornire un’alternativa naturale e innovativa per il trattamento dei dismetabolismi, aprendo nuove prospettive terapeutiche nel campo della medicina personalizzata e della nutraceutica.

3.4. Sintesi delle Attività da Svolgere

1. **Selezione delle Matrici Vegetali** – Identificazione di piante con alto potenziale per la produzione di esosomi bioattivi, con particolare attenzione alle specie note per le loro proprietà metaboliche.
2. **Isolamento e Caratterizzazione degli Esosomi** – Ottimizzazione delle tecniche di estrazione e analisi delle proprietà chimico-fisiche e biologiche degli esosomi vegetali.
3. **Analisi del Contenuto in microRNA e Molecole Bioattive** – Studio del profilo di microRNA e altri composti bioattivi naturalmente presenti negli esosomi vegetali.
4. **Caricamento e Funzionalizzazione** – Ingegnerizzazione degli esosomi per potenziarne la capacità di trasporto di specifici microRNA e biomolecole con effetti benefici sui dismetabolismi.
5. **Test in vitro e in vivo** – Valutazione della capacità degli esosomi vegetali di modulare i processi metabolici su modelli cellulari e animali di dismetabolismo.
6. **Sviluppo di Formulazioni Nutraceutiche** – Studio di strategie per l’integrazione degli esosomi in alimenti funzionali o integratori volti alla prevenzione e gestione dei dismetabolismi.
7. **Analisi di Sicurezza e Sostenibilità** – Valutazione della biocompatibilità, della stabilità e del potenziale di industrializzazione della tecnologia basata su esosomi vegetali.



Questo progetto rappresenta un'opportunità per innovare le strategie terapeutiche e nutrizionali nel controllo delle malattie metaboliche, sfruttando le potenzialità degli esosomi vegetali come strumenti di precisione per la modulazione dei processi biologici.

