



# international news

a cura di Marco Angarano

## COMPOSTI FITOCHIMICI E NEUROINFIAMMAZIONE

Nel corso dei prossimi decenni, vista la crescita dell'aspettativa di vita nella popolazione anziana, l'incidenza di sviluppare malattie neurodegenerative legate all'età potrebbe aumentare in modo considerevole. Un fattore critico che gioca un ruolo cruciale nel processo di invecchiamento cerebrale è la domanda elevata di energia da parte dei neuroni per preservare i processi cerebrali e mantenere le capacità cognitive.

Studi sempre più numerosi suggeriscono che una comunicazione bidirezionale tra cervello e sistema immunitario è fondamentale per mantenere l'omeostasi del sistema nervoso centrale (SNC). Fino a oggi, uno degli effetti più noti dell'invecchiamento cerebrale è la disregolazione del sistema immunitario come risultato di un' incontrollata produzione di specie reattive e citochine pro-infiammatorie. Questa condizione cronica è stata definita come "oxi-inflammaging" e può contribuire alla perdita neuronale e all'accelerazione del processo neurodegenerativo.

Tuttavia, sta diventando evidente che diete ricche di composti fitochimici possono influenzare la neuroinfiammazione e mediare l'attivazione di vie di trasduzione del segnale che portano all'espressione di proteine citoprotettive e

ad attività trofica.

Una grande varietà di alimenti tra cui frutta, verdura, cereali, noci e cacao o cioccolato così come tè, caffè e vino contengono una vasta gamma di sostanze bioattive che hanno dimostrato di essere efficaci nell'aumentare la presenza di enzimi antiossidanti, fattori neurotrofici e proteine anti-apoptosi. Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare i benefici per la salute dei composti fitochimici, in particolare ha suscitato notevole interesse la loro capacità di modulare le cascate di trasduzione del segnale e attivare fattori di trascrizione che antagonizzano la neuroinfiammazione e il danno causato dai radicali dell'ossigeno e dell'azoto. In questo articolo realizzato da un gruppo internazionale di ricercatori, alcuni dei quali italiani, sono state discusse le principali attività neuroprotettive dei composti fitochimici – in riferimento a studi *in vitro*, in modelli animali e nell'uomo – sottolineando l'importanza del dosaggio, che è cruciale per stabilire gli endpoint per gli studi clinici e sviluppare raccomandazioni dietetiche corrette.

Molti integratori alimentari commercializzati, contenenti questi composti bioattivi, sono indicati per prevenire o migliorare specifiche malattie, tra cui il declino cognitivo legato all'età. La maggior parte di queste indicazioni non sono suffragate da solide pro-

ve scientifiche e non sono ancora state approvate dall'EFSA e/o FDA; inoltre non sono chiare le concentrazioni di fitochimici che entrano nel flusso sanguigno e attraversano la barriera emato-encefalica. Anche se particolari sistemi di somministrazione, come per esempio l'utilizzo di nanoparticelle, potrebbero rappresentare una strategia di successo per il trasporto delle sostanze bioattive nel SNC, la biodisponibilità continua a essere definita come una delle principali problematiche negli studi di intervento sull'uomo. La qualità dei composti fitochimici è un'altra importante fonte di variabilità e di contrasto nei risultati che si ottengono. Un'ulteriore sfida è capire se le sostanze bioattive assunte con la dieta hanno effetti appropriati su determinati meccanismi epigenetici o in gruppi di geni specifici. L'invecchiamento cerebrale è infatti associato a cambiamenti sostanziali nei profili epigenetici e diversi studi preclinici hanno rivelato che molti fitochimici giocano un ruolo importante nella modulazione delle modificazioni epigenetiche complessive (modificazioni degli istoni, metilazioni di DNA, microRNA). Un'altra limitazione all'applicazione clinica dei composti fitochimici è la mancanza di precise conoscenze sulle questioni relative al loro complesso destino metabolico, al ruolo del microbiota intestinale nella bioconversione dei fitoderi-

vati e se le trasformazioni batteriche producano metaboliti con una maggiore attività biologica. Sono necessari perciò ulteriori studi che affrontino queste problematiche, per valutare se le sostanze fitochimiche possano aiutare a prevenire le malattie neurodegenerative legate all'età.

Davinelli S, Maes M, Corbi G, Zarrelli A, Willcox DC, Scapagnini G. Dietary phytochemicals and neuro-inflammation: from mechanistic insights to translational challenges. *Immun Ageing*. 2016 Apr 14;13:16.

## BISCOTTI ARRICCHITI CON IDROSSITIROSOLO

La frazione fenolica dell'olio di oliva vergine o extravergine ha dimostrato di influenzare positivamente la salute dell'apparato cardiovascolare, con un'evidenza sufficientemente forte affinché l'EFSA potesse concedere la sua opinione positiva per il claim "i polifenoli dell'olio di oliva contribuiscono alla protezione dei lipidi ematici dallo stress ossidativo".

L'idrossitirosolo (HT) è considerato uno dei fenoli più rappresentativi tra i composti fenolici presenti nell'olio d'oliva vergine ed extravergine. HT è presente principalmente come derivato secoiridoide, insieme a quantità minori della forma libera e al derivato acetilato, l'idrossitirosolo acetato. Altri fenoli, come il tirosolo e i suoi derivati secoiridoidei, oltre agli acidi fenolici, flavoni, lignani e isocromani, fanno parte dell'ampia frazione fenolica presente negli oli di oliva vergini o extra vergini. I derivati secoiridoidei di HT e tirosolo costituiscono il 90-95% della frazione fenolica, e conferiscono il gusto amaro all'olio d'oliva. Questi composti sono idrolizzati nelle forme libere, HT e tirosolo, in parte durante lo stoccaggio dell'olio d'oliva e in modo più considerevole durante la digestione gastrointestinale.

Pertanto l'attività biologica associata ai fenoli dell'olio di oliva

potrebbe essere attribuita a questi composti liberi, che non sono amari. Anche se è possibile un effetto sinergico tra i diversi fenoli, numerosi studi si sono concentrati su HT, dimostrando il suo potenziale funzionale o nutraceutico in gran parte dovuto alla sua struttura chimica, al contrario del tirosolo, che presenta attività biologica minore. HT ha suscitato l'interesse dell'industria alimentare dato che può essere facilmente recuperato, a costi contenuti, dalla sansa umida, un sottoprodotto solido ottenuto dal processo di estrazione dell'olio di oliva, che acquisirebbe così maggior valore. Inoltre, l'assenza di sapore amaro di HT potrebbe facilitare la sua incorporazione in alimenti in quantità adeguate per raggiungere la dose consigliata di 5 mg/giorno. Questi fattori potrebbero facilitare l'uso di HT come ingrediente alimentare bioattivo.

Diversi studi clinici hanno dimostrato che i composti fenolici dell'olio d'oliva sono assorbiti in modo dose-dipendente e sono ampiamente presenti nelle urine come metaboliti HT-derivati. Tuttavia, la matrice alimentare può giocare un ruolo cruciale nella biodisponibilità dei fenoli, in quanto possono verificarsi interazioni tra polifenoli e altri componenti alimentari, quali proteine, carboidrati, fibre alimentari, grassi o alcool. I prodotti alimentari a base di cereali sono consumati quotidianamente in tutto il mondo e in grandi quantità; in particolare, i biscotti sono un alimento comune consumato da diversi gruppi della popolazione (bambini, adolescenti e adulti). Arricchire prodotti da forno, quali i biscotti, con HT può essere una strategia interessante per aumentare la gamma di alimenti che lo forniscono, favorendo l'assunzione di questo fenolo bioattivo che normalmente è quasi esclusivamente presente nell'olio e nei prodotti da esso derivati. Tuttavia, la biodisponibilità di HT in questa matrice alimentare dovrebbe essere del tutto accertata, così

come l'effetto del consumo di prodotti da forno arricchiti con HT sui livelli di LDL. Pertanto, lo scopo di questo studio crossover randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, era quello di valutare la biodisponibilità di HT nei biscotti arricchiti in confronto ai biscotti non arricchiti.

Sono state perciò valutate la biodisponibilità e la farmacocinetica di HT nei biscotti arricchiti (5,25 mg/30 g di biscotti, equivalenti a una porzione media di biscotti) in 13 volontari (3 uomini e 10 donne di età compresa tra 22 e 37 anni), osservando contenuto plasmatico e metaboliti urinari di HT. Anche se l'assorbimento e il metabolismo di HT e altre sostanze derivate dall'olio di oliva sono stati descritti in studi precedenti, l'aspetto innovativo di questo lavoro consiste nello studiare la biotrasformazione di HT in seguito a somministrazione come ingrediente di un alimento a base di cereali sottoposto a cottura.

L'assorbimento e il metabolismo di HT sono risultati relativamente rapidi, così come la clearance renale. Si è osservato che il consumo di biscotti HT-arricchiti ha abbassato significativamente i livelli plasmatici di LDL, supportando il contributo di questo composto bioattivo (aggiunto a un prodotto cotto a base di cereali) nella riduzione dei livelli di tale biomarker di rischio cardiovascolare.

I ricercatori concludono che HT nei biscotti arricchiti è altamente biodisponibile, ampiamente metabolizzato e rapidamente eliminato, contribuendo a diminuire i livelli plasmatici di LDL ossidate. Pertanto, i biscotti possono essere considerati un veicolo efficace per fornire HT.

Mateos R, Martínez-López S, Baeza Arévalo G, Amigo-Benavent M, Sarriá B, Bravo-Clemente L. Hydroxytyrosol in functional hydroxytyrosol-enriched biscuits is highly bioavailable and decreases oxidised low density lipoprotein levels in humans. *Food Chem*. 2016 Aug 15;205:248-56. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.03.011. Epub 2016 Mar 4