



La mela annurca campana possiede, a parità di peso con le altre mele selezionate nella ricerca, quantità più abbondanti di procianidine, antiossidanti naturali appartenenti alla classe dei flavonoidi

MELANNURCA CAMPANA IGP: LA REGINA DELLE MELE

Una varietà di mela “storica” e ampiamente diffusa nel territorio campano, che ha rivelato specifiche proprietà salutistiche grazie al suo contenuto di procianidine, sostanze polifenoliche dalla spiccata attività antiossidante. La Melannurca Campana, che si fregia del marchio europeo di Indicazione Geografica Protetta, ha dimostrato in alcuni studi clinici un’azione di riduzione del colesterolo oltre a un potenziale utilizzo anche in tricologia. Ed è nata una promettente sinergia tra il mondo agricolo e quello della ricerca scientifica.



Piccoli di diverse mele a confronto. A destra l'annurca



Estrazione delle sostanze nutritive dalla mela



Fase di purificazione in laboratorio



Fase di arrossamento

Protetta (IGP). La zona di produzione definita nel Disciplinare comprende 137 comuni appartenenti alle cinque province campane, con una netta prevalenza di quelli ricadenti nelle aree dell'agro napoletano, beneventano e casertano da sempre maggiormente vocate per le peculiari caratteristiche pedoclimatiche.

La Melannurca nel campo scientifico

Per le sue specifiche proprietà salutistiche la Melannurca è un prodotto che è stato capace di creare una sinergia tra il "Consorzio di tutela Melannurca IGP", costituito nel 2005, e una realtà scientifica di eccellenza quale il Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II". Questa collaborazione, per la prima volta in Italia, ha permesso un approccio alla ricerca innovativo, ma soprattutto finalizzato a valorizzare un prodotto agricolo del territorio, che nel 2016, dopo anni di intensa sperimentazione, si è aggiudicato la decima edizione del premio nazionale "Oscar green", nella sezione *social innovation*, promosso dalla Coldiretti. Il progetto nasce dall'idea del gruppo di ricerca, guidato dal Direttore del Dipartimento di Farmacia, Ettore Novellino, di approfondire le proprietà nutraceutiche di alcuni alimenti nelle patologie dismetaboliche e in particolare gli effetti ipocolesterolemizzanti delle mele, andando a indagare il ruolo dei flavonoidi sulla riduzione del colesterolo.

Tutto parte dalla pubblicazione sul *British Medical Journal* di una ricerca osservazionale su due coorti di 10 mila soggetti l'una, datata dicembre 2013. In questo studio viene descritto come questi due gruppi, formati da soggetti con elevati livelli di colesterolo plasmatico, presentavano identici indicatori di mortalità per

* **Viviana Narciso**

* **Fabrizia Guerra**

Origine e produzione

La Melannurca Campana è una pregiata varietà di mela tipica della regione Campania, conosciuta già da tempi antichissimi. Alcuni dipinti rinvenuti negli scavi di Pompei e di Ercolano, città sepolte da un'eruzione del Vesuvio nel 79 d.C., testimo-

niano la sua stretta connessione con il mondo romano nell'ambito della Campania Felix. Altre testimonianze storiche provengono dal trattato "Naturalis historia" di Plinio il vecchio che ne colloca la sua produzione originaria nel territorio di Pozzuoli nell'area del lago d'Averno.

Nel marzo 2006, la denominazione "Melannurca Campana" è stata riconosciuta a livello europeo quale Indicazione Geografica

patologia cardiovascolare, anche se un 50% dei pazienti era regolarmente trattato con le statine, farmaci d'elezione nella terapia dell'ipercolesterolemia, mentre l'altro 50% consumava abitualmente mele.

Da questi dati preliminari nasce l'intuizione dei ricercatori napoletani di approfondire e indagare gli effetti benefici delle mele sulle dislipidemie.

Ma quale mela scegliere?

Sono state selezionate e confrontate diverse specie di mele abitualmente reperibili nel mercato, quali Granny Smith, Red Delicious, Golden Delicious e Fuji con la Melannurca Campana IGP. L'analisi dei vari componenti ha permesso di evidenziare che il frutto campano possiede, a parità di peso con le altre mele selezionate, quantità più abbondanti di procianidine, antiossidanti naturali appartenenti alla classe dei flavonoidi.

Studiando attentamente le modalità di coltivazione si è potuto verificare che questo sorprendente contenuto in polifenoli è una peculiarità dell'Annurca stessa; infatti questa mela è dotata di un piccolo molto piccolo e debole, per cui se essa restasse sull'albero fino a maturazione la forza di gravità la farebbe cadere a terra e marcire. Gli agricoltori pertanto sono, da sempre, costretti a raccogliere i frutti ancora verdi e a stenderli per terra su caratteristici graticci di paglia chiamati "melai" per circa un mese, rigirandoli frequentemente a mano, per far arrossare e maturare le mele. Questa particolare modalità di maturazione rende però l'Annurca estremamente attaccabile da funghi e parassiti, ed è in questa fase che vengono prodotte le procianidine. Dall'analisi di confronto tra le mele Annurche acerbe e quelle maturate per 30

giorni emerge che il contenuto di procianidine varia in un rapporto di 1 a 20 da quando le mele sono sull'albero a quando arrivano a maturazione; sono proprio le più elevate concentrazioni di procianidine che evitano la marcitura della mela.

Su tutte le cultivar prima elencate, sono stati effettuati degli studi *in vitro* finalizzati a comprendere quale fosse, a livello cellulare, la loro influenza sugli epatociti. Tutti gli estratti di mela impattavano su LDL e HDL, ma quello di Annurca era di gran lunga più efficace (Tabelle 1, 2, 3, pagina a fianco). Dai dati *in vitro* che mostravano una significativa riduzione del colesterolo totale, una riduzione delle LDL per aumento dell'espressione dei recettori delle stesse, e un inaspettato incremento di biosintesi di proteine ApoA1 che si traduceva in un incremento della quantità di HDL, i ricercatori della Federico II sono passati all'osservazione *in vivo*, con uno studio su 250 soggetti, di età compresa tra 18 e 83 anni, i cui valori di colesterolo plasmatico oscillavano tra i 200-250 mg/dL, con ipercolesterolemia lieve o moderata, ma tale da non rappresentare un reale rischio cardiovascolare.

A tutti i partecipanti dello studio è stato suggerito di non modificare il regime alimentare o lo stile di vita, ma di assumere una volta al giorno una mela di una delle specie sotto osservazione. Solo l'Annurca, assunta in quantità di due al giorno, perchè più piccola, si è rivelata, tra le tante, in grado di fare diminuire mediamente dell'8% il colesterolo totale e del 12% le lipoproteine a bassa densità (LDL) aumentando quelle ad alta densità (HDL) del 15%. È noto che la diminuzione dei valori di colesterolo, in media, nei soggetti che assumono statine è del 25% per il colesterolo totale e del

35% per le LDL. Per ottenere risultati simili sarebbe stato necessario mangiare sei mele Annurche al giorno, con risvolti sicuramente negativi sulla glicemia e la trigliceridemia.

Per ovviare a tale inconveniente, ma ottenere lo stesso una riduzione significativa dei livelli di colesterolo, i ricercatori hanno messo a punto un metodo di estrazione totalmente food-grade per estrarre il fitocomplesso procianidinico della Melannurca Campana IGP, formulando quello che viene definito un nutraceutico, cioè un prodotto a base di un alimento, opportunamente concentrato e somministrato nella giusta forma farmaceutica, capace di fornire benefici salutistici clinicamente verificati. Per un nutraceutico sono fattori imprescindibili la sicurezza e la presenza di dati scientifici certi che possano validarne l'efficacia e ne garantiscono l'effetto su una determinata condizione patologica. Il nutraceutico formulato dall'equipe del professore Novellino è costituito da capsule acido resistenti, per evitare la degradazione dei principi attivi nello stomaco, ed ognuna di esse contiene una quantità di estratto equivalente a quello presente in tre mele.

Effetti del nutraceutico sul colesterolo

L'estratto messo a punto dai ricercatori è costituito da una miscela di procianidine oligomeriche presenti in isoforme diverse, dal dimero (n=2) all'esamero (n=6), in cui la forma dimerica B2 risulta tra le più abbondanti. Un successivo trial su una popolazione di 250 soggetti moderatamente ipercolesterolemici (214-254 mg/dL), tra i 18 e gli 83 anni, ha mostrato che dopo 60 giorni di assunzione, il colesterolo totale era diminuito in media del 25% e le LDL del 37%, ma il dato più interessante

UOMINI										
Colesterolo totale TC						HDL-C			LDL-C	
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60	
Valori medi	234.2	175.4	175.6	38.6	57.9	58.0	180	110.5	112.7	
Variazione %		-25.2	-25.1		+50.0	+30.4		-38.7	-37.6	

DONNE										
Colesterolo totale TC						HDL-C			LDL-C	
	T0	T30	T60	T0	T30	T60	T0	T30	T60	
Valori medi	233	177.4	176.8	37.5	55.9	55.6	181.7	114.5	113.9	
Variazione %		-23.7	-24.1		+49.1	+48.3		-37.0	-37.4	

Tabella 4. Effetti di un estratto di *Melannurca Campana* in uno studio clinico su 250 soggetti moderatamente ipercolesterolemici - età 18-83 - Colesterolo totale 214-254 mg/dL. 2 capsule (400 mg)/die per 30/60 giorni

risulta l'aumento del 49% delle HDL, il colesterolo buono, effetto non presente nella terapia con statine (Tabella 4). Il complesso procianidico dell'estratto ha la capacità di sfruttare diversi meccanismi d'azione nella regolazione dei livelli di colesterolo, agendo sia sulla quota dietarica che su quella endogena. Le procianidine in forma di esamero contribuiscono a formare delle strutture micellari in grado di inglobare, a livello intestinale il colesterolo derivante dall'alimentazione, impedendone l'assorbimento e favorendone la precipitazione e l'eliminazione attraverso la massa fecale. Le procianidine B2 una volta arrivate a livello epatico inibiscono la sintesi del colesterolo, agendo sull'enzima squalene monossigenasi, tappa fondamentale nella biosintesi del colesterolo endogeno. Quando si verifica una riduzione del colesterolo citosolico endogeno si va a indurre un meccanismo di regolazione che porta alla maggiore espressione dei recettori per le LDL, capace di sottrarre queste lipoproteine dal torrente circolatorio. Le procianidine B2 inducono anche una maggiore espressione delle ApoA1, proteina precursore della formazione delle HDL. Questi meccanismi risultano sinergici tra loro rappresentando un effetto completo sui molteplici aspetti legati all'ipercolesterolemia.

Benessere e Bellezza

Alla fine del trial i ricercatori hanno raccolto molte testimonianze di persone che dopo l'assunzione per 60 giorni del nutraceutico affermavano di notare un notevole miglioramento sulla salute dei capelli. Da qui è nata la necessità di approfondire anche tale aspetto. Dopo un attento studio *in vitro* condotto presso il Dipartimento di Farmacia su cellule cheratiniche umane HaCaT, è stato dimostrato che l'estratto procianidico di *Annurca* è in grado di determinare un aumento dell'espressione della cheratina e di prolungare la fase anagen, la fase di crescita del capello. Questi risultati si sono rivelati molto interessanti per il miglioramento di una delle patologie tricologiche più comuni: l'alopecia.

Il processo patologico dell'alopecia comune parte con l'ingresso prematuro del bulbo pilifero nella fase catagen, dovuta all'azione degli androgeni. All'inizio del processo, il diidrotestosterone (DHT) stimola la sintesi del transforming growth factor-beta2 (TGF- β 2) nelle cellule della papilla dermica. Il TGF- β 2 sopprime la proliferazione delle cellule epiteliali e stimola la sintesi delle caspasi, enzimi che catalizzano le reazioni di apoptosi, morte cellulare programmata, con successiva eliminazione delle cellule epiteliali. La fase catagen è costituita

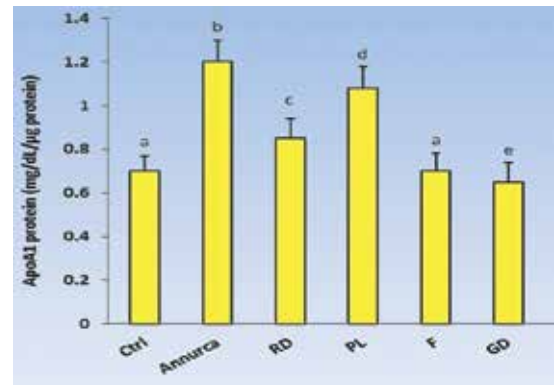
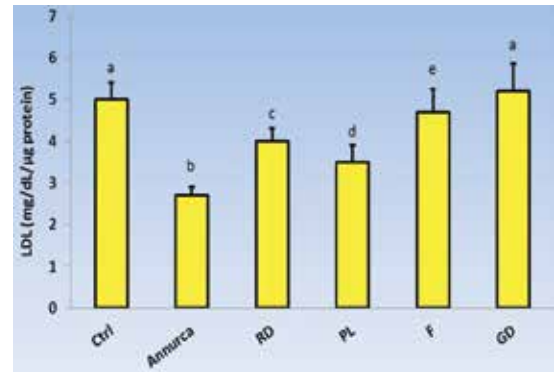
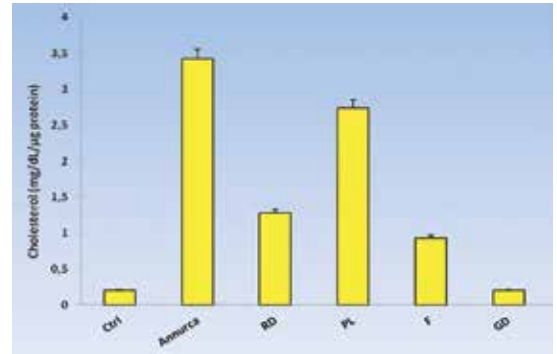


Tabella 1, 2 e 3 - Effetti delle Procianidine della *Melannurca Campana* IGP sul quadro colesterolemico plasmatico confrontati con altre cultivar.

da tre step che portano a un ciclo del capello progressivamente sempre più corto:

- la conversione del testosterone in DHA attraverso l'enzima 5 α -reduktasi di tipo II;
- la sintesi di TGF- β 2 nelle cellule della papilla dermica;
- l'attivazione di un network di caspasi e di apoptosi.

Gli antagonisti del TGF- β 2 sono efficaci nel prevenire i cambiamenti morfologici dovuti alla fase

	Numero capelli/cm ²			Peso capelli (mg)			Contenuto cheratina (mg)		
	t0	t30	t60	t0	t30	t60	t0	t30	t60
Media ponderata	16.4	25.3	35.8	30.1	36.1	41.3	27.4	32.4	37.2
Variazione %		+54.3	+118.3		+20.1	+37.3		+18.4	+35.7

Tabella 5. Effetti di un estratto di Melannurca Campana in uno studio clinico su 250 soggetti sani, età 30-83, somministrate 2 capsule (400 mg)/die per un periodo di 30/60 giorni. Numero capelli/cm²: 16.4; Peso capelli (mg): 30.1; Contenuto cheratina (mg): 27.4

catagen e promuovono l'elongazione dei follicoli piliferi sia *in vitro* che *in vivo*. La procianidina B2, contrastando l'azione dei fattori TGF- β , è capace di prolungare la fase anagen, favorendo sia la ricrescita che il rafforzamento del capello. Inoltre è emerso che tutte le principali isoforme di citocheratina a elevato peso molecolare (K1, K4, K5 ecc.), normalmente presenti nei principali annessi cutanei quali capelli e unghie, subiscono un notevole incremento di espressione, a opera del nutraceutico, a concentrazioni relativamente basse di prodotto e brevi tempi di esposizione.

Anche in questo è caso stato effettuato un ulteriore trial clinico su 250 soggetti affetti da alopecia di vario grado, di cui 116 uomini e 134 donne, di età compresa tra 30 e 83 anni, a cui sono state somministrate 2 capsule al giorno per 2 mesi del formulato nutraceutico in capsule acido resistenti per preservare interamente la porzione procianidinica. La condizione dei capelli dei pazienti è stata monitorata con osservazioni mirate a 30 e a 60 giorni. Dai dati raccolti è emerso un incremento medio del numero di capelli, del 50% dopo soli 30 giorni e del 110% dopo 60 giorni, incremento del numero di capelli (+ 8.9 capelli/cm² dopo 30 giorni e + 19.4 capelli/cm² dopo 60 giorni), e del contenuto di cheratina, tra i costituenti principali del capello (+ 18.4% dopo 30 giorni + 35.7% dopo 60 giorni) (**Tabella 5**). Il prodotto nutraceutico a base di estratto procianidinico di Melannurca Campana IGP, si è dunque dimostrato efficace, ma anche sicuro, a differenza di altri prodotti farmaceutici formulati per combattere la calvizie che hanno numerosi effetti collaterali.

Un nobile frutto

Per la spiccata qualità dei suoi frutti e il suo fitocomplesso unico, la Melannurca Campana rappresenta un vero e proprio concentrato di salute e benessere che segue rigidi protocolli di qualità e tracciabilità che coinvolgono tutti i componenti della filiera alimentare, fin dal terreno in cui le mele stesse vengono coltivate. Gli studi scientifici non hanno fatto altro che mettere in luce e meglio comprendere le caratteristiche peculiari di questi pregiati frutti. Una grande risorsa per il territorio Campano, ma grazie alla formulazione nutraceutica fruibile in tutta Italia, l'annurca non è una mela come tante ma la "regina delle mele".

*** UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"**
Dipartimento di Farmacia

Bibliografia

- Briggs, Adam D M, *academic clinical fellow*; Mizdrak, Anja, *reasercher*; Scarborough, Peter, *senior researcher*. A statin a day keeps the doctor away: comparative proverb assessment modelling study. *British Medical Journal*. Volume 347, Issue 7267, 2013, Pages 1-6.
- Tenore, Gian Carlo; Caruso, Domenico; Buonomo, Giuseppe; D'Urso, Emanuela; D'Avino, Maria; Campiglia, Pietro; Marinelli, Luciana; Novellino, Ettore. Annurca (M. pumila Miller cv Annurca) apple as a functional food for the contribution to a healthy balance of plasma cholesterol levels: results of a randomised clinical trial. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. Volume 97, Issue 7, 2017, Pages 2107-2115.
- Tenore, Gian Carlo; Caruso, Domenico; Buonomo, Giuseppe; D'Avino, Maria; Campiglia, Pietro; Marinelli, Luciana; Novellino, Ettore. A Healthy Balance of Plasma Cholesterol by a Novel Annurca Apple-Based Nutraceutical Formulation: Results of a Randomized Trial. *Journal of Medicinal Food*. Volume 20, Issue 3, 2017, Pages 288-300.
- Tenore, Gian Carlo; Campiglia, Pietro; Stiuso, Paola; Ritieni, Alberto; Novellino,

Ettore. Nutraceutical potential of polyphenolic fractions from Annurca apple (M. pumila Miller cv Annurca). *Food Chemistry*. Volume 140, Issue 4, 2013, Pages 614-622.

- Tenore, Gian Carlo; Campiglia, Pietro; Ritieni, Alberto; Novellino, Ettore. In vitro bioaccessibility, bioavailability and plasma protein interaction of polyphenols from Annurca apple (M. pumila Miller cv Annurca). *Food Chemistry*. Volume 141, Issue 4, 2013, Pages 3519-3524.

- Tenore, Gian Carlo; Calabrese, Giorgio; Stiuso, Paola; Ritieni, Alberto; Giannetti, Daniela; Novellino, Ettore. Effects of Annurca apple polyphenols on lipid metabolism in HepG2 cell lines: A source of nutraceuticals potentially indicated for the metabolic syndrome. *Food Research International*. Volume 63, Part B, 2014, Pages 252-257.

- Sommella, Eduardo; Pepe, Giacomo; Pagano, Francesco; Ostacolo, Carmine; Tenore, Gian Carlo; Russo, Maria Teresa; Novellino, Ettore; Manfra, Michele; Campiglia, Pietro. 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. *Food Research International*. Volume 76, Part 3, 2015, Pages 466-477.

- Stirpe, Mariarita; Palermo, Vanessa; Bianchi, Michele Maria; Falcone, Claudio; Mazzone, Cristina; Silvestri, Romano; Tenore, Gian Carlo; Novellino, Ettore. Annurca apple (M. pumila Miller cv Annurca) extracts act against stress and ageing in S. cerevisiae yeast cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine* Volume 17, Issue 200, 2017, Pages 1-7.

- Kamimura A, Takahashi T. Procyanidin B2, extracted from apples, promotes hair growth: a laboratory study. *Volume 146, Issue 1, 2002, Pages 41-51.*

- Kamimura A, Takahashi T, Watanabe Y. Investigatio of topical application of procyanidin B2 from apple to identify its potential use as a hair growing agent. *Phyto-medicine*. Volume 7, Issue 6, 2000, Pages 529-536.

- Takahashi T, Kamiya T, Hasegawa A. Procyanidin oligomers and intensively promote proliferation of mouse hair epithelial cells in vitro and activate hair follicle growth in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*. Volume 112, Issue 3, 1999, Pages 310-316.

- Tenore, Gian Carlo; Caruso, Domenico; Buonomo, Giuseppe; D'Avino, Maria; Santamaria, Rita; Irace, Carlo; Piccolo, Marialuisa; Maisto, Maria and Novellino, Ettore. Annurca Apple nutraceutical formulation enhances keratin expression in a human model skin and promotes hair growth and tropism in a randomized clinical trial. *Journal of Medicinal Food*. Volume 1, Issue 21, 2018, Pages 90-103.