

# LE CINQUE GIORNATE DEDICATE ALLA NUTRIZIONE

## Le sostanze bio-attive

F. Carlucci

ONB - Webinar 14 ottobre 2020



# Sostanze bioattive

Svolgono un ruolo di primaria importanza nella regolazione di diverse funzioni fisiologiche dell'organismo,

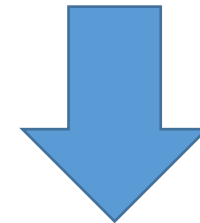
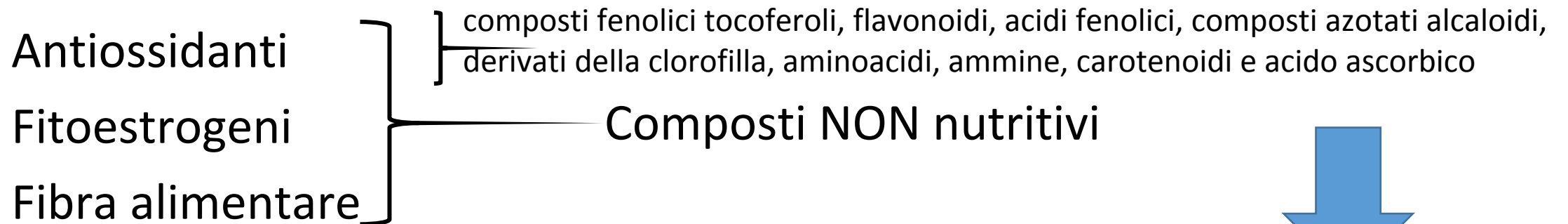
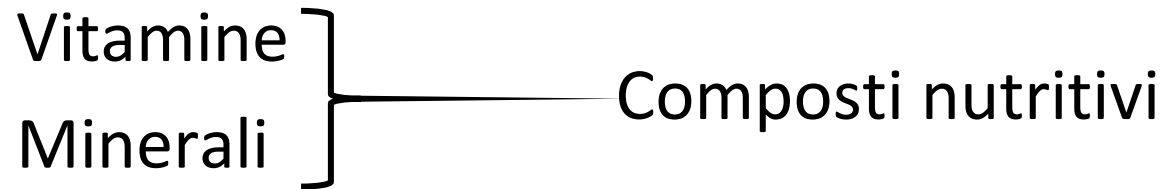
Hanno o meno valore nutrizionale e sono dotate di attività biologica che si esplica nel prevenire il rischio di sviluppo di numerose malattie croniche (Cabras and Martelli, 2004)

Sono quindi in grado di svolgere una fondamentale azione protettiva sulla nostra salute (Adom et al., 2005, Ninfali and Bacchiocca, 2003; Robards, 2003).

Tali benefici si raggiungono grazie all'interazione di questi "ingredienti" con una o più funzioni fisiologiche dell'organismo.

I composti bioattivi presenti negli alimenti di origine vegetale o "phytochemicals" si possono dividere in cinque categorie.

# Classificazione



Peptidi Bioattivi ?

Non se ne conoscono patologie legate a carente apporto

# Peptidi Bioattivi

- Recenti prove scientifiche suggeriscono che le proteine alimentari non servono solo come nutrienti, ma possono anche modulare le funzioni fisiologiche del corpo. Tali funzioni fisiologiche sono regolate principalmente da alcuni peptidi crittografati nelle sequenze proteiche native.
- Questi peptidi bioattivi possono esercitare proprietà benefiche per la salute e quindi sono considerati composti chiave per lo sviluppo di nutraceutici o alimenti funzionali. Negli ultimi decenni è stata identificata un'ampia gamma di sequenze peptidiche bioattive di derivazione alimentare, con molteplici attività benefiche per la salute.

# Peptidi Bioattivi

Microrganismo	Proteina precursore	Sequenza del peptide	Bioattività
<i>L. rhamnosus</i> + digestione con pepsina	$\beta$ -cn	Asp-Lys-Ile-His-Pro-Phe, Tyr-Gln-Glu-Pro-Val-Leu	ACE inibitori
<i>Lactobacillus helveticus</i>	$\beta$ -cn, $\kappa$ -cn	Val-Pro-Pro, Ile-Pro-Pro	ACE inibitori, anti ipertensivo
Enzimi GG lattobacillus + pepsina e tripsina	$\beta$ -cn, as1-cn	Tyr-Pro-Phe-Pro, Ala-Val-Pro-Tyr-Pro-Gln Arg, Thr-Thr-Met-Pro-Leu-Trp	Oppioide, ACE inibitore, immunostimolante
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp., <i>bulgaricus</i> IFO13953	$\kappa$ -cn	Ala-Arg-His-Pro-His-Pro-His-Leu-Ser-Phe-met	Antiossidante
<i>Kluyveromyces marxianus</i> var	$\beta$ -lg	Tyr-Leu-Leu-Phe	ACE inibitore
<i>Lactobacillus helveticus</i> CP90 proteinasi	$\beta$ -cn	Lys-Val-Leu-Pro-Val-Pro-(Glu)	ACE inibitore

# Limiti

L'applicazione commerciale di questi peptidi è stata ritardata a causa dell'assenza di :

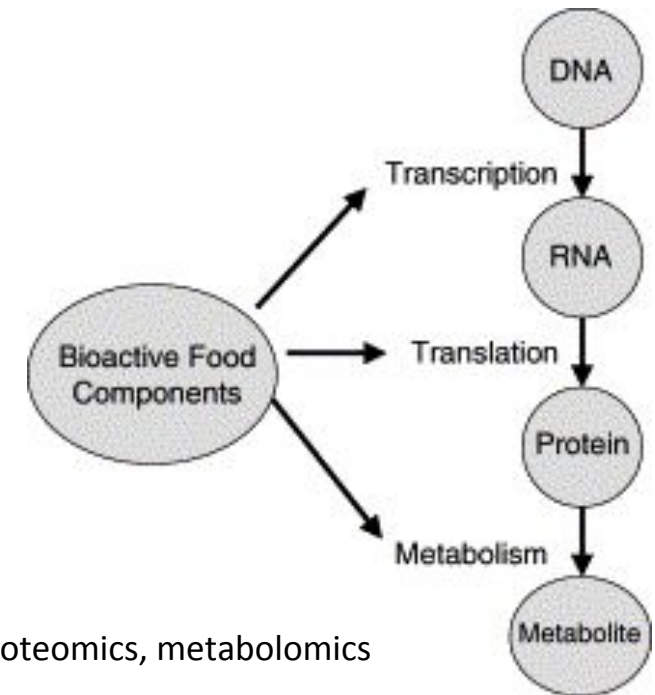
- metodi di produzione adeguati
- corretta valutazione dei meccanismi d'azione
- elevata digeribilità gastro-intestinale
- tasso di assorbimento variabile
- mancanza di studi clinici ben progettati a fornire prove sostanziali per potenziali indicazioni sulla salute

# Attività

**I composti bioattivi sono presenti in piccole quantità negli alimenti, principalmente in frutta, verdura e cereali integrali, e forniscono benefici per la salute**

I composti bioattivi sono molecole che possono presentare un potenziale terapeutico con influenza su:

- attività antiossidante e antinfiammatoria
- stimolazione del sistema immunitario
- modulazione degli enzimi di detossificazione
- modulazione del metabolismo ormonale
- attività antibatterica e antivirale
- attività antiproliferativa e proapoptotica
- riduzione dell'aggregazione piastrinica



Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention

[Cindy D Davis John Milner](#) 2004

# Proprietà nutraceutiche

Studi epidemiologici indicano che un elevato consumo di alimenti ricchi di composti bioattivi con attività antiossidante quali:

vitamine, sostanze fitochimiche e principalmente composti fenolici, come flavonoidi e carotenoidi, ha un effetto positivo sulla salute umana e potrebbe diminuire il rischio di numerose malattie, come

- cancro,
- malattie cardiache
- ictus
- Alzheimer
- diabete
- cataratta
- decadenza funzionale legata all'età

(Hassimotto, Genovese, & Lajolo, 2009; Siriwardhana et al., 2013).



# Biodisponibilità

La biodisponibilità rappresenta la frazione di un nutriente che raggiunge la circolazione sistemica e i siti specifici dove può esercitare la sua attività biologica.

Dal punto di vista sperimentale, è molto difficile ottenere informazioni a questo riguardo, se non utilizzando modelli animali.

Anche per questo motivo, oltre al fatto che si può ritenere che una volta entrato in circolo un componente debba essere considerato attivo, la quantità del componente presente a livello ematico e/o urinario viene considerata indice di biodisponibilità.

# Assorbimento

**I fattori che influenzano l'assorbimento e la biodisponibilità sono numerosi.**

- il tipo di composto e la sua forma;
- il legame con altre molecole (es. per esterificazione o glicosilazione)
- la quantità e la frequenza di assunzione
- l'interazione con altri componenti
- la natura della matrice alimentare (es. solida, liquida)
- la presenza nell'alimento/dieta di fattori che ne aumentano l'assorbimento (es. sostanze che favoriscono la formazione di micelle che permettono l'assorbimento di composti liposolubili) o che lo contrastano (es. sostanze chelanti)
- il processo di trasformazione cui viene sottoposto l'alimento (termico, di omogeneizzazione, ecc.)
- fattori intrinseci dell'organismo (secrezioni enzimatiche, tempo di transito intestinale, composizione del microbiota intestinale)
- particolari condizioni fisiologiche o patologiche

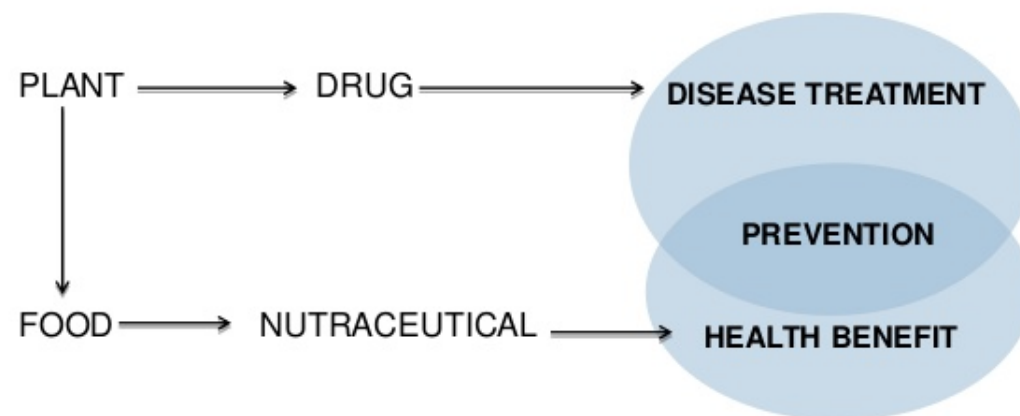
(Porrini e Riso, 2008).

# Nutrienti o Farmaci

Le sostanze bioattive sono ottenuti dagli alimenti e si presume abbiano benefici per la salute

Ad esempio, se un peptide bioattivo è derivato dal latte e riduce l'ipertensione, è un alimento, un farmaco o entrambi?

I sistemi normativi nazionali sono decisivi per quanto riguarda la classificazione del cibo rispetto a quella del farmaco e un prodotto potrebbe essere collocato come alimento o come farmaco



# Integrazione

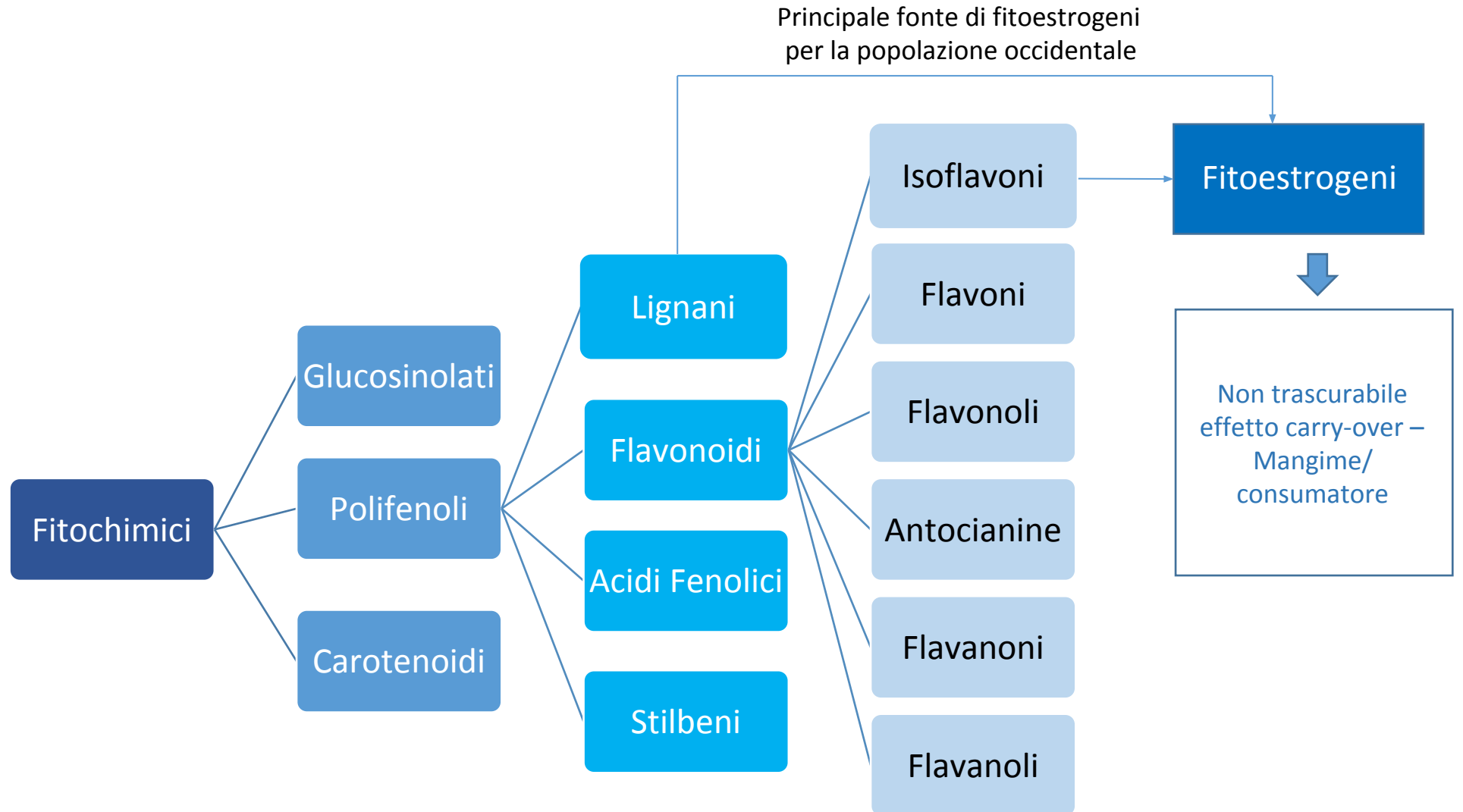
Il principio generale è concentrarsi sull'uso previsto. Se un prodotto viene preso come alimento (ovvero l'uso primario è quello di ottenere sostentamento e/o nutrizione), dovrebbe essere considerato un alimento.

Se l'uso principale è per mitigare una malattia o migliorare una funzione corporea, è un farmaco.

Quest'ultima categoria comprende sia prodotti per la salute naturale che prodotti farmaceutici.

Il Canadian Food and Drugs Act (F&D Act) definisce chiaramente "cibo" e "droga" in base al profilo di utilizzo previsto

# Sostanze bioattive vegetali



# Funzione dei Polifenoli

I polifenoli influenzano la qualità, l'accettabilità e la stabilità dell'alimento agendo come aromatizzanti, coloranti e antiossidanti. Si stima che l'assunzione media giornaliera della popolazione occidentale con la dieta sia di circa 1 g. Tuttavia questo dato è influenzato sia dal metodo utilizzato per la loro determinazione sia dalla disponibilità di banche dati attendibili

Le principali classi di polifenoli vengono distinte in flavonoidi, acidi fenolici, stilbeni e lignani in funzione del numero degli anelli fenolici e degli elementi strutturali che legano tali anelli.

# Flavonoidi

Categoria di sostanze polifunzionali ad elevata bioattività (oltre 5.000 composti).

Possiedono proprietà biochimiche di interesse funzionale nel campo nutrizionale e terapeutico; per citare alcuni esempi:

rutina, diosmina ed esperidina sono presenti in alcune specialità farmaceutiche; i flavonoidi del ginkgo biloba, biancospino e vite rossa sono invece i componenti principali di molti estratti fitoterapici; la quercetina nel tè, il kaempferolo nei broccoli e cavoli, la mericitina nell'uva e nel mirtillo.

I flavonoidi hanno un ruolo importante nella cardioprotezione, dal momento che molti studi riportano che diete ricche in flavonoidi riducono il rischio di malattie cardiovascolari.

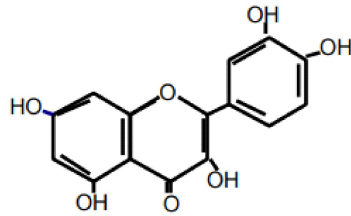
Inoltre, nella neuroprotezione, frutti ricchi di antocianine svolgono un ruolo protettivo contro il declino della funzione cognitiva legata all'invecchiamento e nella chemioprotezione essi aumentano l'attività degli enzimi detossificanti della fase II.

La categoria degli isoflavoni ha ricevuto recentemente particolare attenzione per le sue peculiari proprietà; questi composti vengono anche inclusi nel gruppo di sostanze vegetali ad attività estrogenica denominate **fitoestrogeni**.

# Chimica dei Flavonoidi

Sono derivati del benzene con uno o più gruppi idrossilici associati all'anello

## Flavonoli



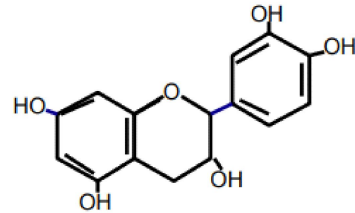
### Quercetina

Cipolla

Mirtillo

Mela rossa

## Flavanoli



### Epicatechina

Vino rosso

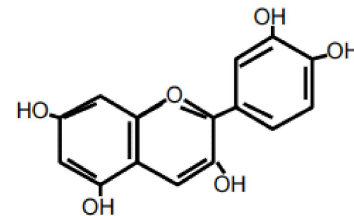
Tè verde

Procianidina

Mele

Cioccolato

## Antocianine

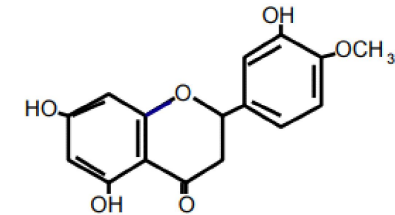


### Cianidina

Bacche e frutti rosa

Lamponi

## Flavanoni



### Esperidina

Limone

Arancia

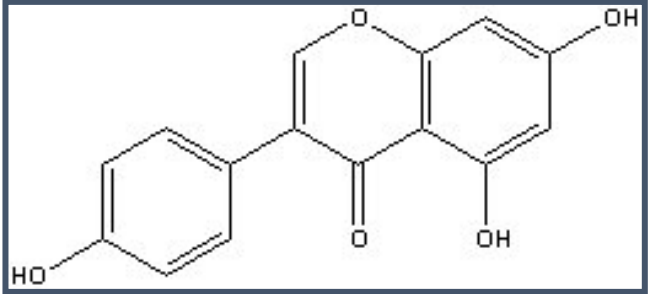


# Assunzione e biodisponibilità

- L'assunzione con la dieta di flavonoli, flavoni e flavanoli monomerici sono relativamente basse a causa dell'assorbimento limitato e della rapida eliminazione (conc. Plasmatiche circa 1 mmoli/L)
- Flavanoni ed isoflavoni, anche se sono contenuti solo negli agrumi e nella soia, sono i flavonoidi con il profilo di biodisponibilità migliore (concentrazione plasmatica può raggiungere i 5 mmoli/L)
- Le proantocianidine e analogamente le antocianine non sono assorbite o assorbite molto poco e pertanto la loro attività è limitata all'enterocita.

# Isoflavoni

**Fitoestrogeni.** Sono sostanze ubiquitarie di origine vegetale che hanno proprietà ormonali di tipo estrogenico e sono state identificate in oltre 300 piante delle quali solo poche sono commestibili

- Genisteina
  - Daidzeina
- Inibizione della topoisomerasi II
- **Fonti:** Soia, fave
  - **Benefici:** allevia i sintomi della menopausa; previene l'osteoporosi; anti-cancer; CHD protective
  - **Funzione:** Estrogen-like activity; inibisce la crescita delle cellule tumorali; stimola l'assorbimento di Ca di Colesterolo
- 

The image shows the chemical structure of Genisteina, a flavonoid. It consists of a central chromone ring system. The 2-position of the chromone is substituted with a 4-hydroxyphenyl group. The 7-position is substituted with a 5-hydroxyphenyl group. The 4-position of the chromone ring has a carbonyl group (=O). The 5-position of the chromone ring has a hydroxyl group (-OH). The 6-position of the chromone ring has a hydroxyl group (-OH).
- Genisteina**
- abbassa i livelli
- 133 geni regolati 80↑ - 33↓

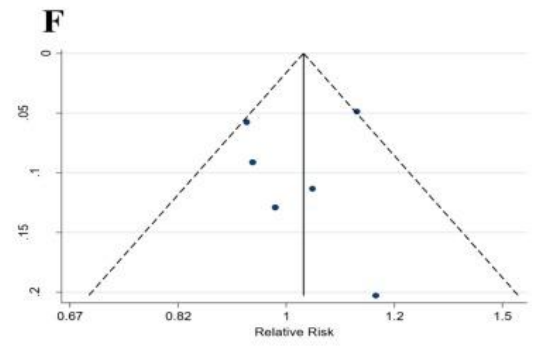
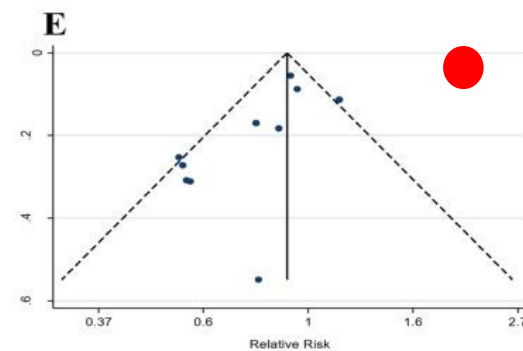
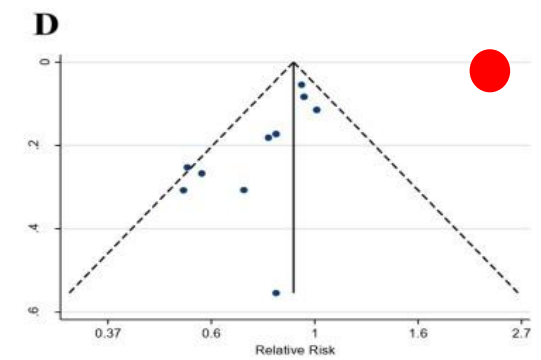
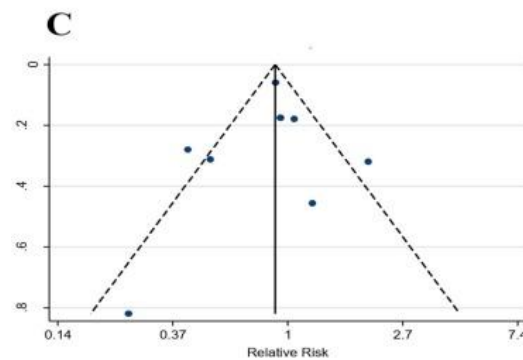
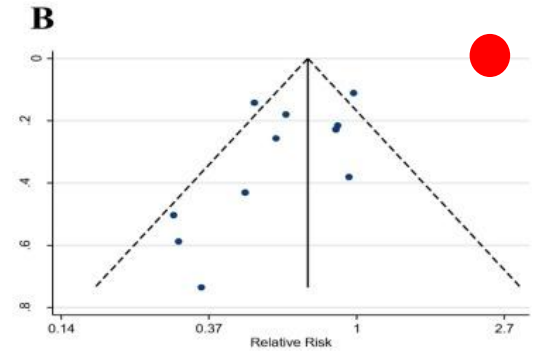
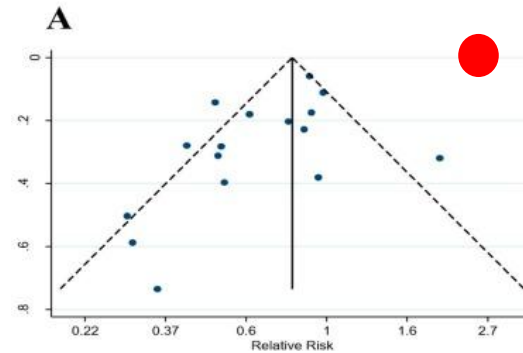
# Genisteina Daidzeina e tumori della prostata

Nutrients. 2018 10(1):40. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis

Catherine C Applegate 1, Joe L Rowles 2, Katherine M Ranard 3, Sookyoung Jeon 4, John W Erdman

Diagrammi a imbuto per (A) assunzione totale di soia e rischio relativo (RR) di cancro alla prostata; (B) assunzione di soia non fermentata e rischio di cancro alla prostata; (C) assunzione di soia fermentata e rischio di cancro alla prostata; (D) assunzione di genisteina e rischio di cancro alla prostata; (E) assunzione di daidzeina e rischio di cancro alla prostata; e (F) assunzione totale di isoflavoni e rischio di cancro alla prostata.

3356 articles identified



# Meccanismo di azione genisteina

Idrolisi del glicoside della genisteina da parte della B-glucosidasi batterica intestinale



La genisteina idrofobica diffonde negli enterociti



Riconiugazione della genisteina nella forma glicosidica



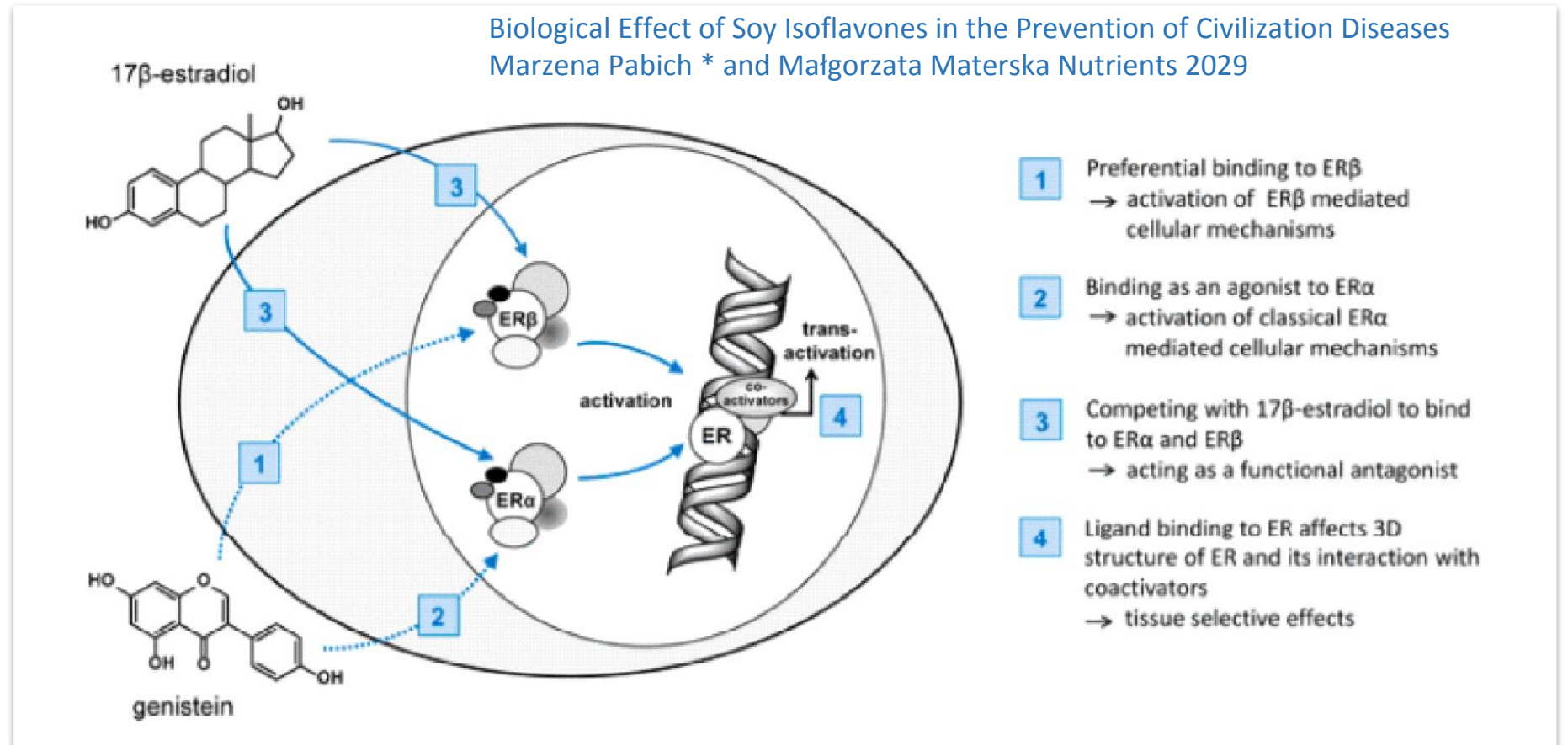
Distribuzione tissutale

Tessuto prostatico  
alti livelli di ER-B

Effetto agonista o antagonista  
su recettore ER

La genisteina si lega con affinità  
simile al 17B-estradiolo

Riduzione della proliferazione



# Sostanze bioattive macrobiota

Vi è una variabilità individuale considerevole nel tipo di risposta metabolica all'intervento dietetico con soia o daidzeina.

Tale variabilità è da correlarsi alla capacità individuale di conversione in equolo; è stato riscontrato che la conversione della daidzeina ad equolo avviene solo nel 35% della popolazione.

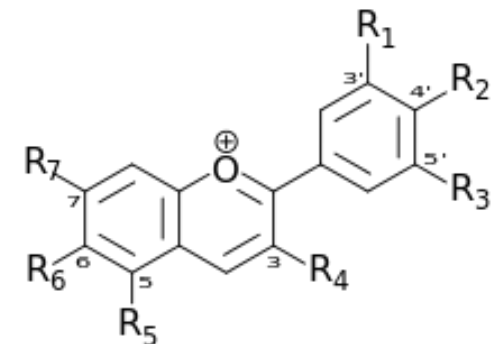
L'entità della trasformazione è legata al tipo di microflora, al tempo di transito intestinale e al pH, fattori che possono essere influenzati dalla dieta, dai farmaci assunti, da malattie intestinali e da interventi chirurgici.

# Antocianine

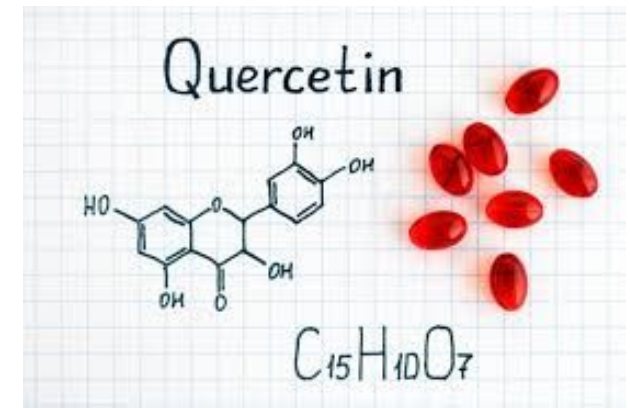
I mirtilli sono utilizzati come trattamento home-made nel trattamento del diabete (Martineau LC et al., Phytomedicine, 2006)

L'assunzione di mirtilli ha evidenziato :

- Riduzione della glicemia nei ratti e rats e negli uomini (Abidov M et al, 2006 ; DeFuria J et al, 2009)
- Aumento dell'uptake del glucosio nel muscolo e nel tessuto muscolare (Tri Vuong et al, 2006)
- Ptoteggere i ratti dall'obesità (DeFuria J et al, 2009)



# Quercetina



La quercetina è un flavonolo vegetale del gruppo flavonoide dei polifenoli. Si trova in molti frutti, verdure, foglie, semi e cereali; cipolle rosse e cavoli sono cibi comuni che contengono quantità apprezzabili di quercetina. La quercetina ha un sapore amaro ed è utilizzata come ingrediente in integratori alimentari, bevande e alimenti.

La quercetina è un flavonoide ampiamente distribuito in natura. Il nome è stato utilizzato dal 1857 e deriva da quercetum (bosco di querce), dal genere di quercia *Quercus*. È un inibitore naturale del trasporto di auxina polare.

La quercetina è uno dei flavonoidi dietetici più abbondanti, con un consumo medio giornaliero di 25-50 milligrammi.

# Quercetina farmacocinetica

- La biodisponibilità della quercetina nell'uomo è bassa e altamente variabile (0-50%), e viene rapidamente eliminata con un'emivita di eliminazione di 1-2 ore dopo l'ingestione di alimenti o integratori di quercetina. Dopo l'ingestione alimentare, la quercetina subisce un metabolismo rapido ed esteso che rende improbabile che gli effetti biologici presunti dagli studi in vitro si applichino in vivo.
- Gli integratori di quercetina nella forma di aglicone sono molto meno biodisponibili del glicoside di quercetina che si trova spesso negli alimenti, in particolare nelle cipolle rosse.



# Meccanismo apoptotico

La Quercetina legandosi al death-receptor provoca il rilascio del citocromo c (Cyt c) dallo spazio intermembrana dei mitocondri, dando inizio alla formazione dell'apoptosoma che porta all'apoptosi per via intrinseca.

La Quercetina promuove l'attivazione della caspasi-8 che porta all'apoptosi da una via estrinseca

Inoltre, diversi studi hanno rivelato che Quercetina può modulare le proteine di segnalazione coinvolte nell'apoptosi, come NF- $\kappa$ B e Cox-2, sopprimendo le proteine anti-apoptotiche Bcl-xL e Bcl-2 e sovraregolando Bax e altre proteine proapoptotiche.

# Quercetina e malattie

- La quercetina può esercitare effetti benefici sul sistema vascolare con cambiamenti nel flusso sanguigno cerebrovascolare causando neurogenesi e angiogenesi e può proteggere i neuroni dalle lesioni indotte dalle neurotossine. Quercetin. *Altern Med Rev.* 2000;5:196–208.
- La quercetina ha potenziali proprietà antitumorali quali antiproliferative, soppressione del fattore di crescita e antiossidanti. *Oncol Rep.* 2015;33:2659–68
- La quercetina è nota per mostrare effetti antibatterici contro quasi tutti i ceppi di batteri, in particolare sul sistema gastrointestinale, respiratorio, urinario e dermico. La sua capacità antinfettiva e antireplicativa contribuisce eventualmente alle caratteristiche antivirali. I virus che rispondono comunemente ai flavonoidi sono l'adenovirus, il virus dell'herpes simplex, il virus respiratorio sinciziale. *Int J Mol Sci.* 2012;13:16785–95

# Sostanze bioattive macrobiota

**Table 1. Cases for Large Interindividual Variability in (Poly)phenol Gut Microbiota Metabolism and ADME<sup>3</sup>**

food product	food phytochemical	gut microbiota metabolites produced	metabolites excreted	interindividual variability
berries, pomegranate, nuts, and tea	ellagitannins and ellagic acid	urolithins	urolithin glucuronides and sulfates	metabotypes reported and differences in quantity of excreted metabolites
citrus fruits and beverages	hesperetin rutinosides	hesperetin and hydroxyphenylacetic and phenylpropionic acids	hesperetin glucuronides and sulfates and hydroxyphenylacetic and phenylpropionic acids	differences in the quantity of absorbed and excreted metabolites
soybean	isoflavones	daidzin, O-desmethylangolensin, and equol	glucuronide and sulfate conjugates	metabotypes reported and differences in quantity of excreted metabolites
hop (beer)	isoxanthohumol	prenylnaringenin	glucuronide and sulfate conjugates	differences in the quantity of absorbed and excreted metabolites
cocoa, apple, grape and wine, fruits, and tea	proanthocyanidins	valerolactones	glucuronide and sulfate conjugates	differences in the quantity of absorbed and excreted metabolites
flaxseed	lignans	enterolactone and enterodiol	glucuronide and sulfate conjugates	differences in the quantity of absorbed and excreted metabolites

Interindividual Variability in Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of Food Phytochemicals Should Be Reported  
Christine Morand\*,† and Francisco A. Tomas-Barberá : J. Agric. Food Chem. 2019, 67, 3843–3844

# Perché spesso i dati sono contrastanti

È difficile dimostrare gli effetti biologici di sostanze fitochimiche alimentari, in particolare polifenoli, in studi sull'uomo.

Studi epidemiologici e sperimentali sull'uomo supportano il ruolo preventivo di questi fitochimici, in particolare in malattie cardiovascolari (CVD) ma la dimostrazione diretta della riduzione di diversi biomarcatori di malattia rimane sfuggente.

È facile trovare volontari che rispondono positivamente all'intervento, mentre per i *non-responder* è più difficile.

*Questa eterogeneità nella reattività delle sostanze bioattive* ha spesso portato a risultati inconcludenti in studi clinici che mirano a dimostrare gli effetti sulla salute di specifici composti fitochimici.

# Concludendo

- Le matrici alimentari hanno un ruolo fondamentale nel coadiuvare il corretto funzionamento delle molecole bioattive in esse presenti, suggerendo che l'effetto matrice dell'alimento naturale contribuisce o addirittura determina l'azione della molecola stessa.
- Risulta importante quindi, valutare gli alimenti nella loro interezza, sia come veicoli di sostanze bioattive (naturali e/o contaminanti) *potenzialmente protettive che dannose*, soprattutto qualora condividano gli stessi meccanismi di azione e/o gli stessi bersagli a livello tissutale, cellulare e molecolare.
- In tale contesto, infine, occorre non sottovalutare l'importanza di un'appropriata e affidabile valutazione rischio-beneficio soprattutto per quegli alimenti *controversi*.

# Tutto può essere un veleno

“Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit. Dosis sola facit, ut venenum non fit.”

*Tutto è veleno, e nulla esiste senza veleno. Solo la dose fa in modo che il veleno non faccia effetto*



Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim detto Paracelsus o Paracelso, 1493-1541