

**MINISTERO DELL'ISTRUZIONE DELL'UNIVERSITÀ E DELLA RICERCA**  
**Dipartimento per la formazione superiore e per la ricerca**  
**Direzione Generale per il coordinamento, la promozione e la valorizzazione**  
**della Ricerca**  
**BANDO "AIM" (ATTRACTION AND INTERNATIONAL MOBILITY)**

**Attività N. 3**

**CODICE PROPOSTA: AIM1840348-3**

**S.S.D.: CHIM/08**

**S.C.: 03/D1**

**1. Area di specializzazione prevalente tra quelle relative alla SNSI**

*Agrifood*

**2. Sintetica descrizione dello stato dell'arte e delle collaborazioni eventualmente già in essere**

*Sin dai tempi antichi le piante e gli estratti vegetali con proprietà medicinali sono stati usati per curare varie patologie. L'OMS ha stimato che circa l'80% della popolazione dei Paesi industrializzati fa uso della medicina tradizionale per la cura della salute. Più di recente, l'utilizzo di integratori e alimenti funzionali si è diffuso al punto che questo settore è divenuto uno dei segmenti del mercato a più alta crescita. Nonostante ciò, le patologie connesse con l'alimentazione, quali dismetabolismi lipidici e glucidici, infiammazioni ed ipertensione sono in continuo aumento. L'utilizzo delle piante e dei loro prodotti risulta particolarmente promettente per il controllo di questi disturbi, il cui trattamento farmacologico prevede l'uso di farmaci, come metformina e tolbuamide, che presentano effetti collaterali seri. Le piante possono fornire una fonte utile di fitopreparazioni da cui estrarre nuovi composti attivi da impiegare anche come lead compound per lo sviluppo di nuovi farmaci o come integratori dietetici associati alle terapie correnti, riducendo l'impatto degli effetti collaterali. Attualmente più di 1200 specie vegetali sono usate tradizionalmente o in modelli sperimentali per trattare disordini metabolici; tuttavia solo il 5-10% delle piante superiori è stato studiato sistematicamente per la presenza di composti bioattivi, e la biodiversità della natura rimane largamente inesplorata. Dal 2008 presso il Dipartimento di Farmacia "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara sono attive ricerche sullo studio fitochimico e nutraceutico di piante ad uso alimentare e di prodotti di filiera agroalimentare, In particolare, tali studi hanno riguardato l'analisi quanti-quantitativa della componente polifenolica come tale e quella derivante da vie biosintetiche di accoppiamento (terpeni, alcaloidi, polichetidi, etc), nonché l'approntamento dei rispettivi estratti e fitopreparati mediante tecniche di estrazione convenzionale e non. Il Dipartimento dispone di solide competenze nel drug discovery sia da un punto di vista sperimentale che computazionale. Gli approcci in silico sono stati validamente applicati nella identificazione di nuovi composti bioattivi e nello studio chemio e bio-informatico dell'attività biologica di polifenoli. Nel compiere tali studi ci si è avvalsi di collaborazioni con gruppi di ricerca in Italia ed all'estero (Stati Uniti, Giappone, Australia, Brasile, Belgio, Germania, Francia, Spagna, Turchia, Russia, Israele e altri) in specie per la caratterizzazione farmacologica degli estratti e dei singoli componenti come agenti chemopreventivi, neuro-protettori, anti-infiammatori, antimicrobici, nonché come inibitori enzimatici. Il Dipartimento vanta anche contratti di collaborazione con imprese locali e nazionali del settore agroalimentare. L'attività di ricerca del Dipartimento si compendia, su tematiche affini al progetto, in più di 100 pubblicazioni su riviste internazionali negli ultimi 10 anni e 4 premi nazionali ed internazionali.*

*Il presente progetto si propone, quindi, di rafforzare un'interazione sinergica già in essere nel Dipartimento allo scopo di concorrere alla valorizzazione del patrimonio agroalimentare del nostro territorio attraverso l'applicazione di metodi innovativi per l'identificazione di nuovi composti bioattivi di origine alimentare o di identificare possibili alimenti funzionali da usare nel trattamento delle patologie dismetaboliche. Il raggiungimento di questo obiettivo inoltre, è volto a rafforzare il network che l'Ateneo "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara sta promuovendo al fine di contribuire in modo significativo ed innovativo ad un ambito ritenuto strategico per la Regione Abruzzo, come dimostrato dal progetto PON "Recupero e valorizzazione di nutraceutici da scarti dell'industria della trasformazione alimentare - ARS01\_00123" in fase di valutazione e presentato di concerto con altri Dipartimenti dell'Ateneo con competenze complementari*

**3. Descrizione delle attività previste**

*Obiettivo del presente progetto è quello di mettere a punto una piattaforma integrata che, a partire da prodotti di origine naturale si occupi della estrazione, caratterizzazione e studio rispetto ai target coinvolti nelle patologie dismetaboliche. Nell'ambito delle collaborazioni già in essere nel nostro Dipartimento, si propone, pertanto, il reclutamento di due figure di ricercatore di tipo A con l'obiettivo di rafforzare la sinergia tra i gruppi di ricerca presenti,*

colmare le lacune in termini di competenze necessarie all'attuazione dell'intero piano di ricerca, e consolidare le collaborazioni in essere, o crearne di nuove, con prestigiose istituzioni estere

Più nel dettaglio, il presente progetto si propone di identificare nuovi nutraceutici a partire da piante locali usate a scopo alimentare, sfruttando le competenze dei gruppi coinvolti nel settore farmaceutico-alimentare del nostro Dipartimento. Tramite estrazioni, caratterizzazioni fitochimiche e valutazioni funzionali di prodotti di natura alimentare, inclusi gli scarti di produzione, verranno identificati nuovi composti che saranno poi sottoposti a saggi enzimatici e biologici al fine di valutarne l'attività biologica. A supporto dello studio sperimentale, gli studi computazionali applicati alle molecole ottenute da fonte naturale permetteranno di focalizzare l'attenzione sui composti più promettenti attraverso screening virtuali che consentiranno di caratterizzare il loro profilo polifarmacologico. Inoltre, si procederà allo studio delle possibili interazioni tra farmaci e alimenti (food-drug interactions), in particolare in relazione alle potenziali interferenze con il metabolismo ossidativo ad opera dei citocromi. Questo aspetto riveste un ruolo di particolare importanza laddove l'uso di nutraceutici si affianca al trattamento farmacologico di patologie, come quelle dismetaboliche, che prevedono terapie a lungo termine [1].

Altri gruppi del Dipartimento porteranno il loro contributo al completamento del progetto. Sulla base della letteratura, infatti, in casi di dismetabolismo, il microbiota intestinale subisce un'alterazione nell'equilibrio microbico Gram positivi/Gram negativi con una prevalenza di questi ultimi. Questo comporta un incremento di lipopolisaccaride circolante con l'istaurarsi di una endotossemia metabolica e una sollecitazione minimale e costante dei processi infiammatori.

Inoltre, al fine di integrare il presente studio con il progetto di Dipartimento "Nuove tecnologie per lo stoccaggio di gas e il flow assurance", sarà anche valutato il possibile utilizzo dei prodotti di scarto delle piante utilizzate, come inibitori e/o promotori biocompatibili della formazione di Clatrati idrati.

Nello specifico il progetto sarà così articolato:

- Raccolta dei campioni ed estrazione dei componenti;
- Analisi del profilo fitochimico delle piante, e comparazione con altre note;
- Identificazione di micro e macronutrienti responsabili dell'attività biologica;
- Studio del possibile effetto degli prodotti ottenuti sull'inibizione di enzimi coinvolti nei dismetabolismi;
- Valutazione dell'effetto degli estratti vegetali sull'adipogenesi e relativo studio dei markers dell'autofagia;
- Valutazione dell'attività antiossidante;
- Stima del potenziale nutraceutico delle piante medicinali individuate anche attraverso caratterizzazione del profilo polifarmacologico in silico;
- Studio computazionale dei composti identificati, e analisi delle possibili food-drug interactions.
- Valutazione dell'attività degli estratti vegetali nei confronti di specie Gram positive e negative del microbiota intestinale;

In questo quadro, la figura professionale da destinare alla mobilità esterna (Linea 1) dovrà acquisire specifiche competenze nei processi di estrazione del materiale vegetale inquadrabili nella moderna tendenza di un approccio "green", pratica non ancora diffusa sul territorio nazionale, stando ai dati di letteratura. Nello specifico tali competenze riguardano la messa a punto di processi estrattivi mediante apparecchiature che consentano la riduzione significativa dei volumi di solvente ovvero mediante tecniche di adsorbimento selettivo su supporti organici di tipo polimerico o inorganici. Di particolare importanza sarà l'acquisizione di un know-how che sia poi facilmente trasferibile da scala di laboratorio a scala di impianto pilota o industriale. Il periodo di esperienza all'estero sarà volto all'acquisizione di competenze assenti o limitate nel nostro Dipartimento e relative alla possibilità di effettuare saggi biologici relativi all'attività antiossidante ed enzimatica rispetto ai target di interesse.

La figura richiesta secondo la Linea 2 e relativa all'attrazione dei ricercatori dovrà rafforzare le competenze computazionali, in particolare, rispetto all'applicazione di questo approccio all'ambito farmaceutico-alimentare, avendo acquisito esperienza in una Istituzione riconosciuta a livello internazionale. In particolare, il ricercatore dovrà occuparsi della caratterizzazione polifarmacologica dei composti di origine naturale, attraverso la comparazione con composti ad attività nota su diversi targets. Di particolare rilevanza sarà lo studio delle possibili interazioni tra composti di origine naturale e farmaci, in particolare relativamente all'interferenza con il metabolismo ossidativo ad opera dei citocromi, in modo da escludere possibili competizioni ed eventuali effetti indesiderati dovuti alla contemporanea somministrazione di farmaci e nutraceutici.

Nell'accogliere queste figure il Dipartimento si impegna a mettere a disposizione dei ricercatori stessi tutte le facilities che possano contribuire alla piena realizzazione del progetto, alla loro crescita professionale e all'interazione con gli altri ricercatori, consapevole della favorevole ricaduta, in termini di internazionalizzazione e di valorizzazione del capitale umano che questo comporta.

**Metodologie**

In dettaglio, i campioni dei prodotti di origine naturale provenienti dalla regione Abruzzo verranno liofilizzati e stoccati in maniera da eliminare il rischio di contaminazione o degradazione. Gli estratti verranno ottenuti secondo varie metodologie secondo metodi già utilizzati con successo.

I frutti, i semi, le foglie e rami, dei prodotti di origine vegetale, dove appropriato, saranno soggetti a screening fitochimici e quantitativi usando protocolli ben collaudati per individuare la presenza di una serie di metaboliti secondari.

I saggi su enzimi pancreatici saranno effettuati attraverso il metodo del "copper soap". L'attività dell'enzima  $\alpha$ -amilasi sarà valutata in accordo con il metodo standard colorimetrico. L'attività inibitoria sull'enzima  $\alpha$ -glucosidasi sarà valutata attraverso il metodo del p-nitrofenil  $\alpha$ -D-glucopiranoside come substrato.

I campioni verranno valutati per il loro potenziale di inibire la perossidazione enzimatica causata da lipossigenasi e non enzimatica mediata da DPPH, anione superossido, radicale ossidrilico, ossido nitrico, e la perossidazione lipidica.

Sarà valutata l'attività degli estratti nei confronti di specie Gram positive (rappresentative di un microbiota intestinale sano) e negative (rappresentative di una condizione di dismetabolismo) con l'obiettivo di individuare un potenziale effetto prebiotico.

Gli approcci computazionali più diversi, attraverso l'uso di programmi ad hoc consentiranno di generare database di composti e caratterizzarli. Lo screening virtuale sarà effettuato attraverso calcoli di docking nei possibili target macromolecolari, mentre il profilo polifarmacologico verrà valutato per comparazione di similarità con i farmaci già noti presenti nel DrugBank. Lo studio delle interazioni con il citocromo P450 nelle sue varie isoforme potrà essere effettuato

*sfruttando i diversi modelli noti in letteratura.*

*[1] International Journal of Food Properties, 2017, sup2, 1907-1919; Food and Chemical Toxicology 2017, 107, 554-564; Journal of Functional Foods, 2.*

#### **4. Aspetti di coerenza della richiesta con l'area di specializzazione prevalente**

*Il presente progetto, nasce nell'intento di declinare le solide competenze scientifiche e multidisciplinari presenti nel Dipartimento, rispetto alla ricerca applicata nell'ambito Agrifood, scelta come prioritaria dal piano nazionale della ricerca (PNR 2015-2020) ed identificata come cruciale per lo sviluppo dalla Regione Abruzzo (S3 Abruzzo). Il progetto si propone di valorizzare la flora locale e gli scarti di lavorazione di prodotti di origine vegetale-alimentare, incrementando così l'interazione tra mondo produttivo e quello della ricerca, bilanciando la limitata presenza di ricercatori nel settore privato (PNR 2015-2020, pg 15) e rispondendo a quanto dichiarato nel programma PON-Ricerca e Innovazione 2014-2020 (pg 13). L'approccio presentato nel progetto, infatti, ha come obiettivo il consolidamento di una piattaforma multidisciplinare in grado di produrre una valutazione completa dei prodotti locali per aumentare la conoscenza delle loro proprietà e favorire il trasferimento di queste informazioni alle imprese, che potranno beneficiarne per modernizzare e/o indirizzare la loro produzione.*

*La progettazione e caratterizzazione di specifici prodotti alimentari con profili adeguati ai comportamenti alimentari dei consumers, come pure alle patologie dei disordini alimentari più frequenti, diverranno obiettivi sempre più importanti di molte aziende alimentari, ampiamente rappresentate nel territorio regionale, anche per conseguire risultati in termini di diversificazione ed aumento dei mercati. Riteniamo che tali obiettivi siano pienamente in linea con quanto auspicato dalla Strategia Nazionale di Specializzazione Intelligente (SNSI) che vuole integrare innovazione scientifica e mercato, oltre a rispondere nel dettaglio agli indirizzi indicati nell'S3 della Regione Abruzzo (S3 Abruzzo, 3.2.2) nel cui documento si evidenzia come la mancanza di innovazione rappresenti il punto debole del settore agroalimentare della nostra Regione (S3 Abruzzo, pg 51).*