



PIVOTAL ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF BIOACTIVES ON HEALTH AND WELLBEING. FROM HUMAN GENOMA TO FOOD INDUSTRY.

Il progetto PATHWAY-27 (<http://pathway27.eu>) è iniziato nel 2013 con l'obiettivo di comprendere meglio gli effetti fisiologici e il meccanismo d'azione di alcuni composti bioattivi, e di formulare e produrre, mediante arricchimento con tali sostanze, alimenti (indicati con la sigla BEF – bioactive enriched food) aventi un impatto scientificamente dimostrato sulla salute, in particolare sulla sindrome metabolica.

Dopo cinque anni, sono stati ottenuti risultati importanti grazie alla stretta collaborazione dei 25 partner del Consorzio PATHWAY-27.

Tre composti bioattivi (β -glucani da avena - OBG, antociani - AC e acido docosaesaenoico - DHA) sono stati utilizzati, da soli o in combinazione, per arricchire alimenti appartenenti a tre diverse matrici alimentari: prodotti lattiero-caseari, prodotti da forno e ovo-prodotti. Per ciascuna matrice alimentare sono stati inizialmente selezionati tre prodotti: frappè, budini e creme dessert per quanto riguarda i lattiero-caseari, mentre biscotti, panini e grissini sono stati scelti per i prodotti da forno. Infine, come ovo-prodotti sono stati scelti omelette, pancake e ovo-bevande. In totale, sono stati sviluppati e prodotti quarantacinque BEF (3 categorie, ognuna con 3 prodotti, ciascuno contenente una delle 5 combinazioni di molecole bioattive), con proprietà chimiche, fisiche, microbiologiche e sensoriali giudicate soddisfacenti. Tra questi, sono stati selezionati i BEF migliori in base alle caratteristiche sensoriali, ai test di accettazione da parte dei consumatori, alla qualità microbiologica e alla bio-accessibilità delle molecole bioattive e alla stabilità chimica,

I prodotti selezionati (frappè, biscotti, pancake), ognuno arricchito con cinque diverse combinazioni di bioattivi, sono stati utilizzati in tre studi clinici pilota della durata di 4 settimane, condotti in tre centri clinici europei. Scopo degli studi pilota è stato quello di identificare gli arricchimenti con effetti positivi più promettenti nel breve periodo. I BEF con maggiore impatto sul controllo dei livelli di lipidi ematici sono stati quindi valutati in un successivo studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, della durata di 3 mesi. Lo studio è stato condotto in Italia, Francia, Germania e Regno Unito, coinvolgendo più di 300 soggetti. Un'attenta pianificazione e una stretta collaborazione tra i partner hanno consentito di ottenere una produzione industriale adeguata sia per i BEF che per i corrispondenti prodotti placebo, e di evitare problemi di logistica durante gli studi.

Lo studio multicentrico non solo ha permesso di misurare gli effetti clinici del trattamento, ma ha consentito di raggiungere una visione più completa dell'azione dei BEF attraverso l'applicazione di varie tecnologie omiche (metabolomica, microbiomica, epigenomica, genotipizzazione e analisi integrate) ai campioni di plasma, urine, feci, cellule del sangue e biopsie di grasso raccolti sui volontari. *

La bio-accessibilità e la biodisponibilità dei composti bioattivi sono state studiate utilizzando un sistema modello suino. Anche i meccanismi d'azione molecolare dei composti bioattivi o dei loro metaboliti primari (propionato come metabolita dei β -glucani e l'acido protocatecuico come metabolita delle antocianine) sono stati studiati a livello cellulare, utilizzando colture di cellule epatiche e adipose come modelli rappresentativi dei principali organi coinvolti nella regolazione di alcuni fattori di rischio della



PIVOTAL ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF BIOACTIVES ON HEALTH AND WELLBEING. FROM HUMAN GENOMA TO FOOD INDUSTRY.

sindrome metabolica. I risultati hanno mostrato che tutti i composti bioattivi riducono l'attività lipolitica basale e la secrezione di marcatori infiammatori nelle cellule adipose. Negli epatociti hanno ridotto l'accumulo di lipidi e mostrato potenziali effetti antidiabetici.

A livello molecolare, i composti bioattivi hanno indotto effetti epigenetici nei pre-adipociti, e l'acido docosaesaenoico ha alterato i trascrittomi sia del fegato che delle cellule adipose diminuendo l'espressione dei geni correlati alla sintesi di grassi e colesterolo.

Alcune attività svolte in PATHWAY-27, in particolare il sondaggio svolto tra le industrie del settore alimentare, hanno consentito ai partner del progetto di identificare i punti deboli e le lacune nelle conoscenze relative allo sviluppo di prodotti con indicazioni sulla salute (health claim). Queste informazioni sono servite per sviluppare due serie di linee guida che hanno integrato informazioni presenti in documenti già pubblicati e nelle linee guida di EFSA, nonché le indicazioni ricevute durante numerose consultazioni da rappresentanti dell'industria agro-alimentari, del mondo accademico e degli organismi di regolamentazione. Le Linee Guida per l'industria alimentare, principalmente per le PMI, forniscono indicazioni pratiche per lo sviluppo di un nuovo prodotto, evidenziando gli aspetti particolari che si riferiscono agli alimenti con indicazioni sulla salute. Le Linee Guida per la comunità scientifica aiutano a comprendere e applicare le diverse fasi del processo di validazione scientifica dell'effetto clinico del prodotto per cui verrà richiesta una indicazione sulla salute (compreso come progettare, condurre, interpretare e riportare gli studi clinici nutrizionali di intervento), e sono rivolte ai ricercatori del mondo accademico e dell'industria alimentare. Entrambe le linee guida sono scaricabili gratuitamente dal sito web del progetto PATHWAY-27 all'indirizzo www.pathway27.eu.

Per ottimizzare le attività del consorzio, lo scambio di interno di informazioni è stato promosso attraverso una serie di webinar ed un programma dedicato di mobilità del personale. Infine, sessioni di formazione pratica e workshop organizzati dal consorzio hanno contribuito a migliorare la comunicazione esterna dei risultati del progetto a tutti i destinatari.

PATHWAY-27 ha contribuito alla realizzazione di diversi eventi internazionali:

- International Conference on Foodomics -5th edition- Foodomics 2018 - from Data to Knowledge- 11-12 January 2018, Cesena, Italy;
- PATHWAY-27 Guidance Paper Workshops- 21-22 September 2017, Brussels, Belgium;
- International Conference on Food Science and Technology-13-15 November 2017, Rome, Italy;
- 1st International Conference on Food Bioactives and Health- 13-15 September 2016, Norwich, United Kingdom;
- PATHWAY-27 workshop -Next step in the development of products with health claims- Practical supportive tools for the development of the product with health claims- 5 May 2016.

Diverse pubblicazioni sono state preparate dai component del consorzio:

- Björk C, Wilhelm U, Mandrup S, Larsen BD, Bordoni A, Hedén P, Rydén M, Arner P, Laurencikiene J: Effects of selected bioactive food compounds on human white adipocyte function. *Nutr Metab (Lond)*. 2016, 13: 4



PIVOTAL ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF BIOACTIVES ON HEALTH AND WELLBEING. FROM HUMAN GENOMA TO FOOD INDUSTRY.

- Pineda-Vadillo C, Nau F, Dubiard CG, Cheynier V, Meudec E, Sanz-Buenhombre M, Guadarrama A, Tóth T, Csavajda E, Hingyi H, Karakaya S, Sibakov J, Capozzi F, Bordoni A, Dupont D. In vitro digestion of dairy and egg products enriched with grape extracts: Effect of the food matrix on polyphenol bioaccessibility and antioxidant activity. *Food Res Int* 2016, 88: 284.
- Di Nunzio M, Valli V, Bordoni A (2016) PUFA and Oxidative Stress. Differential Modulation of the Cell Response by DHA. *Int J Food Sci Nutr* 67, 834-843
- Karakaya S, Simsek S, Tolga Eker A, Pineda-Vadillo C, Dupont D, Perez B, Viadel B, Sanz-Buenhombre M, Guadarrama Rodriguezd A, Kertesz Z, Hegyi A, Bordoni A, Nehir Ela S. Evaluation of stability and bioaccessibility of anthocyanins in bakery products enriched with anthocyanins. *Food Function* 2016, 7: 3488
- Pineda-Vadillo C, Nau F, Guerin-Dubiard C, Jardin J, Lechevalier V, Sanz-Buenhombre M, Guadarrama A, Tóth T, Csavajda É, Hingyi H, Karakaya S, Sibakov J, Capozzi F, Bordoni A, Dupont D: The food matrix affects the anthocyanin profile of fortified egg and dairy matrices during processing and in vitro digestion. *Food Chem* 2017, 214: 486
- Di Nunzio M, Valli V, Tomás-Cobos L, Tomás-Chisbert T, Murgui-Bosch L, Danesi F, Bordoni A. Is cytotoxicity a determinant of the different in vitro and in vivo effects of bioactives? *BMC Complement Altern Med* 2017, 17: 453
- Ghini V, Di Nunzio M, Tenori L, Valli V, Danesi F, Capozzi F, Luchinat C, Bordoni A. Evidence of a DHA Signature in the Lipidome and Metabolome of Human Hepatocytes. *Int J Mol Sci.* 2017, 18(2). pii: E359.
- Sebők, A. Hegyi, Zs. Kertész, Al. Bordoni: Importance of coordinated interactions of multiple stakeholders for developing products with health claims. *International Journal on Food System Dynamics*
- Valli V, Heilmann K, Danesi F, Bordoni A, Gerhäuser C. Modulation of adipocyte differentiation and proadipogenic gene expression by sulforaphane, genistein, and docosahexaenoic acid as a first step to counteract obesity. *Oxid Med Cell Longev* (2018), in press

Altre pubblicazioni sono in preparazione.

Tutte le attività e risultati del progetto possono essere reperite sul sito web (<http://pathway27.eu/>).

* Al momento della pubblicazione di questo foglietto illustrativo, i risultati dello studio multicentrico erano ancora in fase di analisi. Tutti gli aggiornamenti saranno riportati nel sito Web del progetto (<http://www.pathway27.eu/>).

Ulteriori informazioni: <http://www.pathway27.eu/>

Dr. Alessandra Bordoni (project coordinator)

Alma Mater Studiorum UNIBO (Italy)

Tel: +39 51 209 7861

E-mail: alessandra.bordoni@unibo.it

Dr. András Sebők (WP8 leader)

Campden BRI Magyarország Nonprofit Kft.(Hungary)

Tel: +36 1 433 1470

E-mail: a.sebok@campdenkht.com