



Progetto di ricerca e sviluppo

Micronanoformulati innovativi per la valorizzazione di molecole bioattive, utili per la salute e il benessere della popolazione, ottenute da prodotti di scarto della filiera ittica - FOR.TUNA

N. F/050347/03/X32
CUP B28I17000410008

Progetto cofinanziato dall'Unione europea, Fondo europeo di sviluppo regionale - Programma Operativo Nazionale Imprese e Competitività 2014-2020
ASSE I Priorità di investimento 1b Azione 1.1.3

Decreto di concessione: n. 5359 del 28/12/2017

Durata: 48 mesi dal 01/02/2018 al 31/01/2021

Progetto realizzato congiuntamente da:

- Avantech Group Srl
- Chromaleont Srl
- Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate (DAMSS), *Responsabile Scientifico Prof.ssa Mariarosa Anna Beatrice Melone*

Costo complessivo di progetto € 4.212.619,99
Finanziamento complessivo concesso € 2.914.162,86

Costo di progetto afferente all'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate: € 1.302.446,38
Finanziamento afferente all'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate € 608.339,39

Obiettivo generale del progetto

Il pesce è considerato salutare e tra gli alimenti di origine animale più nutrienti, grazie al suo contenuto di proteine di alta qualità, aminoacidi essenziali bilanciati, alti livelli di vitamine liposolubili (A e D) e macro e microminerali essenziali (iodio, magnesio, fosforo e selenio).

Inoltre, i pesci grassi marini contengono alti livelli di acidi grassi a catena lunga altamente insaturi (omega-3), che sono stati associati, negli esseri umani, alla riduzione del rischio di malattie cardiovascolari per la prevenzione del cancro, e il trattamento delle malattie neurodegenerative. Così questi sottoprodotti marini sono un'importante fonte potenziale di composti bioattivi, con importanti proprietà funzionali che possono essere isolati o concentrati, dando loro un valore aggiunto nei mercati di fascia alta, come per esempio i nutraceutici e i cosmetici. Per ottenere biocomposti derivati dalla filiera ittica, con buone proprietà funzionali e organolettiche accettabili, la selezione di metodi di estrazione appropriati per ogni ingrediente bioattivo è della massima importanza. Le tecnologie verdi innovative presentano grandi vantaggi rispetto ai metodi tradizionali, preservando e persino migliorando la qualità e l'efficienza dell'estrazione, oltre a minimizzare le perdite di proprietà funzionali dei composti bioattivi estratti dai sottoprodotti marini, vedi per esempio, a questo proposito, il metodo di estrazione con fluido supercritico (SFE).

Tuttavia, la bassa solubilità, la scarsa stabilità e la bassa biodisponibilità di questi composti limitano notevolmente le loro applicazioni in campo alimentare e medico. L'incapsulamento in nanoparticelle può superare queste limitazioni e può controllare il loro rilascio in condizioni specifiche. Pertanto, le nanotecnologie forniscono un sistema di trasporto ideale per migliorare la farmacocinetica e la biodisponibilità dei composti bioattivi.

Su queste premesse nasce il progetto integrato FOR.TUNA che propone soprattutto prodotti/servizi/processi ad alta tecnologia per ottenere composti bioattivi e biosostenibili. In particolare, obiettivi finali del progetto sono la produzione di micro-nanoformulati innovativi sintetizzati attraverso nanotecnologie abilitanti a basso impatto ambientale, contenenti miscele arricchite in omega-3 ottenute con metodo di estrazione con fluido supercritico (SFE). I micro-nanoformulati dovrebbero quindi sia aumentare la biodisponibilità di molecole bioattive con benefici ben documentati per la salute (ad esempio gli omega-3) sia aumentare l'attività biologica attraverso un'azione agonistica indotta dalla frazione peptidica utilizzata, il che permetterà di ottenere e commercializzare un prodotto ecosostenibile, favorendo così la compliance del consumatore. In conclusione, attraverso una strategia di economia circolare e l'uso di nanotecnologie, quali tecnologie abilitanti, e di chimica verde il progetto FOR.TUNA si propone di garantire e creare le condizioni opportune per il raggiungimento di uno o più dei *Sustainable Development Goals (SDGs)*, ovvero gli obiettivi di sviluppo sostenibile lanciati dall'ONU nel 2015 e che hanno come orizzonte temporale per il loro raggiungimento il 2030. In particolare, il progetto FOR.TUNA approccia gli obiettivi 3 (buona salute e benessere), 12 (consumo e produzione responsabile), 14 (vita del mare).

Obiettivi dell'Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli” di Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate

Progettazione e sintesi di micro-nanoformulazioni per aumentare la disponibilità di molecole biologicamente attive per la salute dell'uomo

Valutazioni di tossicità *in vitro* e analisi *in vivo* della tollerabilità delle micro-nanoformulazioni
Analisi delle concentrazioni ematiche di molecole bioattive somministrate via formulazioni convenzionali o micro-nanoformulazioni, e correlazioni con i marcatori metabolici

Avanzamento delle attività dall'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" di Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate

Nel corso delle attività svolte, secondo cronoprogramma, sono stati prodotti idrolizzati proteici dagli scarti della lavorazione del tonno in quantità sufficienti per permettere una migliore caratterizzazione dei campioni più interessanti sia dal punto di vista della produzione di nanoformulazioni che della bioattività. In particolare, sono stati presi in considerazione gli idrolizzati prodotti utilizzando Alcalase e Savinase. Di questi idrolizzati è stata identificata la composizione in termini di sequenze amminoacidiche. Inoltre sono stati identificati, alcuni metodi analitici qualitativi e quantitativi che consentiranno di determinare la biodisponibilità degli omega-3 veicolati dai micro-nanoformulati prodotti.

Sulla base dei risultati ottenuti nelle precedenti fasi del progetto, l'attuale cronologia del progetto ha previsto la messa a punto di metodologie e la valutazione di strategie per risolvere eventuali problemi derivanti dalla produzione in larga scala dei micro-nanoformulati proposti. Infatti, una volta messa a punto una procedura ottimizzata di sintesi dei micro-nanoformulati su scala di laboratorio, è necessario effettuare uno scale-up per avere quantità maggiori di micro-nanoformulati, sufficienti per la successiva valutazione clinica dell'accettabilità e tollerabilità del prodotto su soggetti sani volontari. Tale studio è necessario per definire un protocollo di scale-up e per selezionare i parametri di reazione maggiormente critici.

Replicare i dati di laboratorio (eseguiti su milligrammi o pochi grammi di reagenti di partenza) a livello industriale (centinaia di grammi di reagenti) non è sempre una procedura scontata perché le rese di una reazione chimica non aumentano linearmente con l'aumentare delle quantità di reagenti o dei volumi di reazione. Pertanto attualmente è in corso la messa a punto dello scale-up delle micro-nanoformulazioni veicolanti omega-3 e dei peptidi bioattivi isolati da scarti della filiera ittica in modo da ottenere quantità idonee alla successiva valutazione di accettabilità e tollerabilità su soggetti sani volontari.

Strategie di comunicazione e divulgazione:

- "Ridare vita alla vita attraverso il DNA: l'Adrenoleucodistrofia la rosa della speranza" inserito nell'ambito della manifestazione Sport, Salute&Benessere (<http://www.cittadellascienza.it/notizie/sport-salute-benessere-sabato-24-e-domenica-25-febbraio-2018-a-citta-della-scienza/>) a Città della Scienza, Museo Corporea, Napoli 24 febbraio, 2018
- 6° Edizione Settimana del Pianeta Terra 14-21 ottobre 2018_ "Natura e Paesaggio" - La Campania e i suoi Vulcani, organizzato dal Coordinamento Napoletano Donne nella Scienza e patrocinato dal Comune di Napoli_Ambiente e Salute 20 ottobre 2018 <https://www.comune.napoli.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/36556>
- Nutri-RARE: il cibo come medicina, Napoli Città della Scienza Giornata Internazionale Malattie Rare 28 febbraio 2019 <http://www.pianetasaluteonline.com/2019/03/03/nutri-rare-il-cibo-come-medicina-ovvero-uno-sguardo-nel-passato-remoto-per-immaginare-il-futuro-prossimo/>
- Verso l'antica madre - Inter/azione fra ambiente, inclusione sociale. imprenditoria femminile 16 Maggio 2019, XII convegno del Coordinamento Napoletano Donne della Scienza https://www.ilmattino.it/napoli/cultura/scienziate_napoletane_a_convegno_nel_nome_dell_antica_madre-4493526.html
- Il Sole 24 ore, lunedì 3 giugno 2019 Scenari Biotecnologia-Tecnologia-Innovazione, pag. 9

(allegato pdf)

- EUROPEAN BIOTECH WEEK 2019 <https://biotechweek.org/getting-ready-european-biotech-week-2019/> 'L'empowerment e l'educazione dei pazienti nella transizione verso le innovazioni biotecnologiche' Napoli, 23 settembre 2019, Azienda ospedaliera "Antonio Cardarelli" (Aula Mediterraneo, via Sergio Pansini, ingresso V6 - padiglione H) <https://www.osservatoriomalattierare.it/appuntamenti/15123-23-settembre-2019-napoli-l-empowerment-e-l-educazione-dei-pazienti-nella-transizione-verso-le-terapie-avanzate>

Produzione Scientifica:

- Riccardi C, Perrone L, Napolitano F, Sampao S, **Melone MAB**. *Understanding the Biological Activities of Vitamin D in Type 1 Neurofibromatosis: New Insights into Disease Pathogenesis and Therapeutic Design*. *Cancers* (Basel). 2020 Oct 13;12(10):2965. doi: 10.3390/cancers12102965.

- Riccardi C, Napolitano E, Platella C, Musumeci D, **Melone MAB**, Montesarchio D. *Anti-VEGF DNA-based aptamers in cancer therapeutics and diagnostics* *Med Res Rev*. 2021 Jan;41(1):464-506. doi: 10.1002/med.21737.

- Perrone L, Sampao S, **Melone MAB**. *Bioactive Phenolic Compounds in the Modulation of Central and Peripheral Nervous System Cancers: Facts and Misdeeds*. *Cancers* (Basel). 2020 Feb 15;12(2):454. doi: 10.3390/cancers12020454.

- Perrone L, Squillaro T, Napolitano F, Terracciano C, Sampao S, **Melone MAB**. *The Autophagy Signaling Pathway: A Potential Multifunctional Therapeutic Target of Curcumin in Neurological and Neuromuscular Diseases*. *Nutrients*. 2019 Aug 13;11(8):1881. doi: 10.3390/nu11081881.

- Finicelli M, Squillaro T, Di Cristo F, Di Salle A, **Melone MAB**, Galderisi U, Peluso G. *Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives*. *J Cell Physiol*. 2019 May;234(5):5807-5826. doi: 10.1002/jcp.27506. Epub 2018 Oct 14.

- Squillaro T, Cimini A, Peluso G, Giordano A, **Melone MAB**. *Nano-delivery systems for encapsulation of dietary polyphenols: An experimental approach for neurodegenerative diseases and brain tumors*. *Biochem Pharmacol*. 2018 Aug;154:303-317. doi: 10.1016/j.bcp.2018.05.016.