

La valorizzazione della biodiversità: le molecole bioattive



Consiglio Nazionale delle Ricerche

Istituto di Bioimmagini e Sistemi Biologici Complessi (IBSBC)

ISBN (ed. digitale) 978 88 8080 884 8

DOI 10.82090/REPORTMOLBIO.2026.01 (registrazione a cura del/della referente DOI della struttura)

La versione digitale è pubblicata in Open Access su www.edizioni.cnr.it

Il presente lavoro è protetto dalla licenza CC BY-SA 4.0



Progetto grafico e impaginazione a cura di Mirò Comunicazione S.r.l.

© 2026 immagini PEXELS

Pubblicato da

© Cnr Edizioni, 2026

Piazzale Aldo Moro, 7 - 00185 Roma

www.edizioni.cnr.it - bookshop@cnr.it

La valorizzazione della biodiversità: **le molecole bioattive**

Autori e indice dei contenuti

La valorizzazione della biodiversità:
le molecole bioattive

A cura di (in ordine alfabetico):

Annamaria Altomare
Gloria Bertoli
Paola Branduardi
Valentina Bravatà
Hellas Cena
Maria Candida Cesta
Albert Comelli
Emanuela Dalzotto
Laura De Gara
Rachele De Giuseppe
Stefano Denicolai
Giusi Irma Forte

Daniela Gaglio
Silvia Giugliano
Flavia Guzzo
Massimo Labra
Luigi Minafra
Maria Cristina Monti
Stefano Negri
Roberta Perneti
Annalisa Piccinelli
Giorgio Russo
Maddalena Salvalaio
Elena Sgaravatti

Con i ringraziamenti a tutti i ricercatori e ricercatrici di Spoke 6, che contribuiscono ogni giorno alla conoscenza scientifica in questo settore, in particolare:

Per il CNR-IBSBC:

Sara Belloli
Maddalena Bolognesi
Michele Caccia
Chiara Ceriani
Francesca Gallivanone
Bruno Giovanni Galuzzi
Clarissa Gervasoni
Alessandro Giammona
Aurora Lanzotti
Alessia Lo Dico
Chiara Pellizzer

Sofia Remedia
Francesca Servidio
Silvia Valtorta

Per UniPV:

Ghanya Al-Naqeb

Per UniVr:

Leonardo Bisson
Mauro Commisso
Valentina Dusi
Fabio Pietrolucci
Gianluca Zorzi

—

Sommario

Executive Summary

Introduzione

Capitolo 1

Cosa sono le molecole bioattive naturali e perché valorizzarle

Capitolo 2

Perché le molecole bioattive naturali sono una risorsa strategica

Capitolo 3

Il Gateway NBFC sulle molecole bioattive naturali

Toolkit NBFC

PM4MP - *Phylogenetic Methods for Medicinal Plants*

Piattaforma di Screening di Composti Bioattivi

Capitolo 4

Bioattività e benessere: le molecole al servizio della salute e della qualità di vita

4.1 Molecole bioattive per il sistema immunitario, il metabolismo e il benessere mentale

4.2 Il concetto di *One Health*: salute umana, animale ed ecosistemi connessi

Capitolo 5

Come ottenere molecole bioattive: il *Bioprospecting*

Capitolo 6

Dai laboratori all'industria: molecole di successo

6.1 Molecole già commercializzate e i loro impatti

6.1.1 Composti naturali e postbiotici attivi contro l'infiammazione

6.1.2 Composti naturali antiossidanti contro l'aggregazione proteica

6.1.3 Effetti radioprotettivi di molecole bioattive

6.2 Le biomolecole dalla ricerca all'applicazione industriale

Capitolo 7

Innovazione e competitività: l'Italia nel mercato globale

7.1 Applicazione di AI e Big Data

7.2 Trasformare la ricerca in business

7.3 Il ruolo di NBFC come hub di innovazione

Capitolo 8

Biodiversità e business: politiche e strategie per un ecosistema vincente

Referenze

Executive summary

Molecole bioattive, biodiversità e sviluppo: il Gateway NBFC come piattaforma per l'innovazione

Le molecole bioattive naturali rappresentano oggi uno degli ambiti più promettenti per coniugare salute, sostenibilità ambientale e sviluppo economico. In un contesto globale caratterizzato dall'aumento delle malattie croniche non trasmissibili, dall'invecchiamento della popolazione e dalla crescente domanda di soluzioni preventive e personalizzate, l'interesse verso alimenti funzionali, nutraceutici, cosmetici avanzati e farmaci di origine naturale è in rapida espansione.

In questo scenario, la biodiversità si configura non solo come patrimonio da tutelare, ma come **infrastruttura strategica per l'innovazione**. Le molecole bioattive di origine vegetale, microbica e marina costituiscono un ponte tra ecosistemi, salute umana e nuovi modelli produttivi, in linea con i principi della *Planetary Health* e della bioeconomia circolare.

L'Italia occupa una posizione unica in questo contesto. Con oltre 11.000 specie vegetali e un'elevata percentuale di endemismi, il nostro Paese è uno dei principali hotspot di biodiversità in Europa. A questa ricchezza naturale si affiancano competenze scientifiche consolidate, una lunga tradizione agroalimentare e una crescente attenzione industriale verso prodotti ad alto valore aggiunto basati su ingredienti naturali. Tuttavia, questo potenziale è stato finora solo parzialmente valorizzato, soprattutto per la frammentazione delle competenze, dei dati e delle infrastrutture di trasferimento tecnologico.

Il *National Biodiversity Future Center* (NBFC) nasce con l'obiettivo di colmare questo divario, integrando monitoraggio, conservazione e valorizzazione della biodiversità in una visione sistemica. All'interno di NBFC, le molecole bioattive rappresentano un asse strategico di lavoro, capace di connettere ricerca di base, ricerca applicata e opportunità industriali.

Negli ultimi anni, NBFC ha avviato una delle più ampie campagne di *Bioprospecting* della flora italiana, con un approccio strutturato e scientificamente rigoroso. L'attività ha coinvolto centinaia di ricercatori e numerosi enti di ricerca su tutto il territorio nazionale, portando alla raccolta, caratterizzazione fitochimica e valutazione biologica di centinaia di specie vegetali rappresentative delle principali famiglie botaniche italiane. I dati generati comprendono profili metabolomici avanzati, screening di bioattività rilevanti per la salute umana (in particolare nell'ambito delle malattie non trasmissibili) e applicazioni per un'agricoltura più sostenibile.

Questo patrimonio di conoscenze, dati e materiali biologici costituisce la base per lo sviluppo del *Gateway* NBFC sulle molecole bioattive, una piattaforma pensata per rendere accessibili e valorizzabili i risultati della ricerca NBFC da parte di imprese, startup, investitori, territori e decisori pubblici.

Nel presente report, il *Gateway* NBFC è inteso come la cornice di accesso e orientamento alle competenze, ai dati e agli strumenti sviluppati dal Centro. All'interno di questa cornice, NBFC rende disponibili specifici Toolkit operativi per il *Bioprospecting* e la *Planetary Health*, intesi come insiemi modulari di strumenti, competenze e servizi già maturi e attivabili, la cui descrizione operativa è demandata ai canali dedicati del *Gateway* NBFC.

Il *Gateway* NBFC attraverso i Toolkit operativi, si propone come:

- punto di accesso qualificato ai dati su biodiversità, biomolecole e bioattività, organizzati in database curati e progressivamente aggiornati;
- infrastruttura di collegamento tra ricerca pubblica e industria, facilitando collaborazioni, co-sviluppo e trasferimento tecnologico;
- abilitatore per nuove filiere nei settori nutraceutico, alimentare, cosmetico, farmaceutico e agritech;
- spazio di sperimentazione per modelli innovativi di valorizzazione della biodiversità, coerenti con i principi di sostenibilità, tracciabilità e responsabilità ambientale.

Il valore del *Gateway* NBFC non risiede esclusivamente nella produzione di nuove molecole o prodotti, ma nella possibilità di *trasformare la biodiversità in un asset strategico*, riducendo il rischio per gli attori industriali e accelerando il passaggio dalla scoperta scientifica all'applicazione concreta. In questo senso, NBFC si configura non solo come produttore di conoscenza, ma come partner operativo per chi intende investire in soluzioni basate sulla natura.

Il presente report ha l'obiettivo di:

- A. fornire un quadro chiaro e integrato sul ruolo delle molecole bioattive naturali;
- B. illustrare le attività e le competenze sviluppate da NBFC in questo ambito;
- C. delineare le opportunità di sviluppo e collaborazione abilitate dal *Gateway* NBFC.

Il documento è pensato come strumento di lavoro e di orientamento, rivolto sia a chi opera già nel settore sia a chi guarda con interesse alle potenzialità future della bioeconomia italiana ed europea.

Introduzione

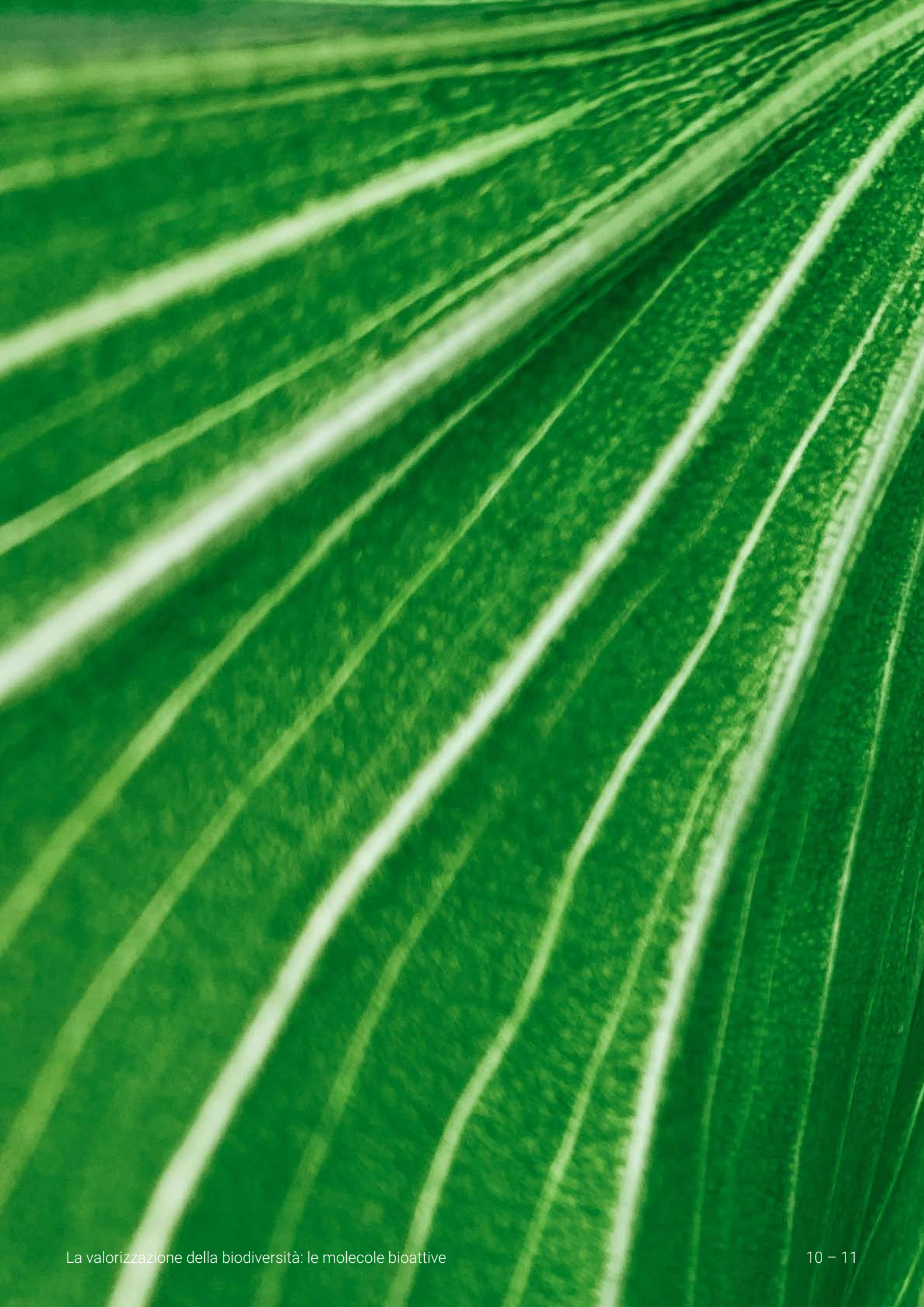
La salute umana è strettamente connessa alla salute degli ecosistemi, in un approccio integrato che trova la sua massima espressione nel paradigma della *Planetary Health*. In questo contesto, le molecole bioattive naturali rappresentano un ponte strategico tra alimentazione, benessere e sostenibilità (Kusmann et al., 2023).

Presenti in una straordinaria varietà di piante alimentari, specie mediterranee e prodotti agricoli locali, queste molecole offrono un duplice potenziale: da un lato, contribuiscono alla **prevenzione delle malattie croniche** quando consumate come parte di una dieta ricca e vegetale (come quella mediterranea); dall'altro, **possono essere estratte e valorizzate** in ambito nutraceutico o farmacologico (Moretto et al., 2025).

L'area mediterranea, e in particolare l'Italia, rappresentano un vero e proprio hotspot di biodiversità vegetale, con migliaia di specie autoctone di interesse alimentare, nutraceutico e terapeutico. Questo patrimonio, ancora in parte inesplorato, costituisce una risorsa strategica non solo per la salute pubblica, ma anche per lo sviluppo di filiere sostenibili e per la ricerca scientifica orientata all'innovazione bioattiva.

Promuovere la biodiversità alimentare, riscoprire colture tradizionali e supportare modelli alimentari equilibrati significa **tutelare la salute delle persone e del pianeta** (Cena et al., 2024), valorizzando anche nuove filiere di sviluppo sostenibile.

Come verrà approfondito nei capitoli successivi, il ruolo del microbiota intestinale, le sinergie molecolari naturali e la ricchezza vegetale italiana aprono scenari innovativi per la ricerca, l'educazione alimentare e l'economia verde.



01

Cosa sono le molecole bioattive naturali e perché valorizzarle



Nella cucina orientale, l'utilizzo del tè verde ha evidenziato la presenza di una molecola polifenolica, l'epigallocatechina gallato, che ha proprietà antiossidanti e protettive dell'apparato gastrointestinale (Tian et al. 2026).

Le molecole bioattive di origine naturale sono composti chimici, presenti in piante, microrganismi, funghi, che esercitano effetti biologici sull'organismo umano. Solitamente, intervengono nei processi cellulari, modulando le attività enzimatiche delle reazioni fisiologiche o modulando l'attività dei recettori cellulari, mediatori dell'innescamento di molteplici risposte dei nostri organi. Le molecole bioattive di origine naturale possono avere proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, antimicrobiche, antitumorali e altro ancora.

Queste molecole appartengono a diverse classi, a seconda della loro configurazione chimica.

Possiamo individuare polifenoli, composti caratterizzati da gruppi fenolici, con forte proprietà antiossidante; gli alcaloidi, che sono molecole azotate con attività farmacologica significativa e che possono dimostrare tossicità a dosi elevate; i terpeni e terpenoidi, composti glicosidici con proprietà antiossidanti e antimicrobiche; le saponine, composti con proprietà detergenti, immunomodulanti e anche antitumorali; le proteine bioattive, molecole derivate da proteine alimentari con effetti su metabolismo, sistema immunitario e su alcuni parametri clinici (pressione sanguigna); i polisaccaridi e le fibre alimentari, importanti per la salute intestinale e il benessere del sistema immunitario, grazie alla loro azione sul microbiota e per la regolazione della glicemia; i lipidi bioattivi, acidi grassi con funzione antiinfiammatoria, cardioprotettiva e neuroprotettiva.

Le molecole bioattive di origine naturale rappresentano una risorsa fondamentale per la scoperta di nuovi farmaci, integratori e terapie. L'Unione Europea (UE) e le Nazioni Unite (ONU) promuovono l'uso sostenibile delle molecole naturali bioattive attraverso politiche come il Green Deal Europeo e l'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile. Questi programmi incentivano l'uso di composti naturali in ambito farmaceutico, nutraceutico, agricolo e cosmetico, riducendo l'impatto ambientale e promuovendo l'innovazione sostenibile.

Nell'ambito delle molecole naturali, l'UE ha sviluppato strategie specifiche, come:

1. **La Farm to Fork** che sostiene lo sviluppo e lo studio di integratori nutraceutici a base di polifenoli, flavonoidi e peptidi bioattivi per la salute pubblica, ma anche l'uso di composti naturali con effetti antimicrobici per ridurre l'uso di antibiotici negli allevamenti¹.
2. **La Strategia sulla Biodiversità 2030 e Bioeconomia Circolare** che valorizza le piante medicinali come fonte di sostanze naturali a uso farmaceutico, cosmetico, agricolo; protegge le fonti naturali di molecole bioattive (piante, microrganismi, alghe) e promuove l'uso di biotecnologie verdi per estrarre molecole bioattive da scarti².
3. **La nuova strategia farmaceutica** per l'Europa supporta lo sviluppo di farmaci anche di origine naturale³.

1 Strategia dell'UE sull'uso di composti naturali in https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_884

2 Strategia dell'UE sulla biodiversità per il 2030. In <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:52020DC0380>

3 Una strategia farmaceutica per l'Europa. In https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/legal-framework-governing-medicinal-products-human-use-eu/pharmaceutical-strategy-europe_it

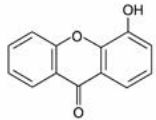
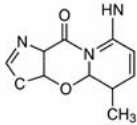
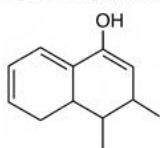
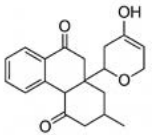
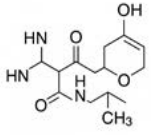
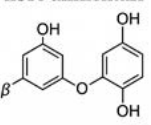
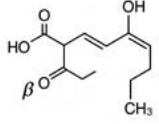
CLASSE MOLECOLE BIOATTIVE	TIPI DI MOLECOLE	PROPRIETÀ
Polifenoli	<p>Polifenoli</p>  <p>Flavonoidi, Acidi fenolici Stilbeni, Lignani</p>	Proprietà antiossidanti e antinfiammatorie.
Alcaloidi	<p>Caffeina</p>  <p>Caffeina, nicotina, morfina, berberina</p>	Attività neuromodulatorie, anche tossici a livelli elevati.
Terpeni e terpenoidi	<p>Terpeni e terpenoidi</p>  <p>Mono, diterpeni e triterpeni, carotenoidi</p>	Antiossidanti e antimicrobici.
Saponine	<p>Digitossina</p>  <p>Ginsenosidi Digitossina</p>	Detergenti; immunomodulanti, antitumorali
Peptidi bioattivi	<p>Peptidi bioattivi</p>  <p>Lattoferrina, Caseina, Fosfopeptidi Tossine naturali (es. ricina, botulina)</p>	Effetti su pressione sanguigna, immunità, e metabolismo.
Polisaccaridi e fibre alimentari	<p>Polisaccaridi e fibre alimentari</p>  <p>Beta-glucani, chitina e chitosano, pectine</p>	Effetto antinfiammatorio, modulazione immunitaria, regolazione glicemia
Lipidi bioattivi	<p>Lipidi bioattivi</p>  <p>Omega-3, Acido linoleico coniugato, fitosteroli</p>	Effetto antinfiammatorio, cardioprotettivo, neuroprotettivo

Tabella 1
Classi, tipologia e funzioni delle principali molecole bioattive.

Molteplici sono i composti di origine naturale, già in uso nella nostra quotidianità (Tabella 1 a sinistra). Essi appartengono a 7 classi: i polifenoli, gli alcaloidi, i terpeni e terpenoidi, le saponine, i peptidi bioattivi, i polisaccaridi e le fibre alimentari, e i lipidi bioattivi. Per ognuna di queste classi è stata descritta una proprietà principale (El-Saadony et al., 2025).

Tra questi sono ben noti gli effetti antiossidanti e antinfiammatori della curcumina, la principale molecola bioattiva estratta dalla curcuma (*Curcuma longa*), (Meng et al. 2026). Questo estratto naturale viene usato come immunomodulatore nelle patologie a base infiammatoria (es. nel tratto gastrointestinale è usato per il trattamento della colite o del Morbo di Chron), (Zhang et al., 2025) ma anche per le sue proprietà cardioprotettiva (Lv et al., 2024), visto la sua azione anticolesterolemica e vasodilatativa (Bahari et al., 2026), in grado di ridurre i livelli di colesterolo e trigliceridi, di ridurre la pressione sanguigna favorendo la vasodilatazione.

Tra le principali molecole di origine naturale, si ricorda il resveratrolo, estratto dall'uva e dal vino rosso, per il suo effetto antiossidante e cardioprotettivo, anti-aging e potenzialmente antitumorale. Il resveratrolo è uno stilbene, un composto polifenolico, una delle tante molecole che le piante producono per proteggersi in situazioni di stress, come lesioni, infezioni da parte di funghi o batteri ed esposizione a raggi ultravioletti. La sua individuazione nel vino rosso, nei primi anni Novanta, ha destato un grande interesse ed è stata utilizzata per spiegare il paradosso francese, ossia il fatto che gli abitanti del sud della Francia, nonostante una dieta ricca di grassi saturi, presentano una incidenza ridotta di malattie cardiovascolari.

Il consumo abituale di vino rosso, ricco di resveratrolo e altri flavonoidi, è stato indicato come uno dei possibili fattori protettivi, dando il via a una mole imponente di studi sul ruolo che questo composto avrebbe nella prevenzione e nel trattamento di un gran numero di patologie (Puranik et al., 2025) (Belli et al., 2025). Il principale effetto del resveratrolo sui modelli usati in laboratorio è la sua attività antiossidante e antinfiammatoria (Shanaida et al., 2026), due vie del metabolismo che sono alterate nelle patologie non ereditarie, quali le malattie neurodegenerative, oncologiche o cardiovascolari. Un effetto protettivo è stato dimostrato nei pazienti diabetici, in cui il resveratrolo ha diminuito il livello di glicemia dei soggetti, l'emoglobina glicata e la sensibilità all'insulina. È certo l'effetto anti-invecchiamento

di questa molecola, in grado sui modelli in vitro di attivare le sirtuine, innescando processi protettivi nei confronti di stress ambientali (Moraes et al., 2020).

Nella cucina orientale, l'utilizzo del tè verde ha evidenziato la presenza di una molecola polifenolica, l'epigallocatechina gallato, che ha proprietà antiossidanti e protettive dell'apparato gastrointestinale (Tian et al. 2026). È stata anche dimostrata la sua funzione neuroprotettiva nel migliorare la memoria, osservata anche per le antocianine presenti nei frutti di bosco. Allo stesso modo la quercitina presente nelle mele e nelle cipolle, un altro polifenolo di origine naturale, ha attività antinfiammatoria e protettiva sui neuroni. Chi non comincia la giornata con un buon caffè o una tazza di tè? Gli alcaloidi, come caffeina presente nel caffè e teobromina presente nel tè, sono in grado di stimolare il nostro sistema nervoso, migliorando la nostra funzionalità cognitiva e "svegliandoci" quando ancora siamo intorpiditi dal sonno.

Tra i lipidi bioattivi, gli acidi grassi come EPA e DHA presenti nel pesce azzurro e in alcune alghe, sono fondamentali per il mantenimento della membrana dei neuroni e per la loro funzionalità sinaptica. Infatti, questi composti migliorano la comunicazione neuronale, riducendo anche l'infiammazione e supportando il sistema dopaminergico.

Tra i composti di origine naturale che possiamo trovare di frequente nei prodotti cosmetici di uso quotidiano ci sono le saponine, note per le loro proprietà detergenti, emulsionanti, antifungine. Le ritroviamo in molti saponi con formulazione naturale, nella cosmesi e nell'igiene personale.

Tra i peptidi bioattivi si può citare la lattoferrina, glicoproteina dalle proprietà antiossidanti e immunomodulatrici. Si tratta di una molecola presente nel latte, ma anche nelle secrezioni mucose come saliva, lacrime e nei granulociti eosinofili, un gruppo di cellule responsabili della risposta immunitaria dell'organismo.

02

Perché le molecole bioattive naturali sono una risorsa strategica

Per capire l'importanza che le molecole bioattive di origine naturale hanno avuto e potranno avere per la società umana, in aggiunta a quanto detto nel capitolo 1 **Cosa sono le molecole bioattive naturali e perché valorizzarle**, basta pensare al fatto che circa il 30% dei farmaci attualmente nel mercato deriva o è ispirato a composti naturali, la maggior parte dei quali vegetali.

Attraverso lo studio di estratti naturali, infatti, sono state identificate moltissime sostanze con attività farmacologica utile a curare malattie umane. Per diventare farmaci, queste molecole sono state "copiate" e prodotte attraverso sintesi chimica (come l'aspirina), o, quando la loro struttura era eccessivamente complessa, sono state direttamente estratte e purificate dai vegetali che le producono.

Alcuni esempi di farmaci derivati o ispirati dalle piante sono la già citata aspirina, identificata per la prima volta nel salice bianco, l'antitumorale *Paclitaxel* (comunemente chiamato tassolo), prodotto da diverse specie del genere *Taxus*, l'antimalarico artemisinina prodotto da *Artemisia annua*, il cardiostimolante digossina da *Digitalis purpurea*, il chinino dalla *Chincona calisaya*, la morfina dal *Papaver somniferum*.

Oltre alla produzione di farmaci tradizionali, che contengono una o poche specifiche molecole con un meccanismo d'azione ben noto, le molecole bioattive delle piante vengono anche utilizzate per produrre fitoterapici, cioè "farmaci" naturali, dati da miscele più complesse di una o più piante differenti.

L'utilizzo delle piante per scoprire e produrre nuovi farmaci è soltanto uno dei possibili utilizzi delle molecole bio-attive naturali: molecole prodotte da

piante e da altri organismi (ad esempio batteri e lieviti) vengono usate anche per formulare e produrre nutraceutici (ovvero alimenti o sostanze aggiunte agli alimenti con proprietà preventive, riequilibrative, terapeutiche e in genere protettive per la salute, i cui principi attivi sono ampiamente descritti nel capitolo 1), per prodotti cosmetici, per prodotti per un'agricoltura più sostenibile (si pensi ad esempio agli insetticidi a base di *Azadirachta indica*, che è alla base dell'olio di Neem).

Per quanto riguarda le piante, la capacità di regalarci queste preziose molecole bio-attive deriva dalla loro natura: organismi sessili, incapaci di affrontare le avversità attraverso il movimento (lotta o fuga), le piante hanno evoluto nei 500 milioni di anni della loro storia un vastissimo arsenale chimico che rappresenta il loro modo di dialogare (e di lottare, se necessario) con l'ambiente e gli altri esseri che lo popolano. La capacità delle piante di forgiare strutture chimiche diverse e complesse rende questi organismi estremamente preziosi per risolvere molti dei problemi che affliggono l'uomo, in campi quali la prevenzione e cura delle malattie e la gestione più sostenibile delle produzioni agricole (si pensi, ad esempio, al valore di sostanze naturali e biodegradabili utilizzate per la difesa delle colture in campo dalle malattie fungine, batteriche, virali e dagli insetti).

Possiamo considerare le molecole bioattive legate alla biodiversità vegetale anche una risorsa strategica dal punto di vista di nuove opportunità industriali e di mercato? Per rispondere a questa domanda, è necessario chiederci quanto del potenziale applicativo delle molecole bioattive vegetali sia ancora da scoprire e, quindi, disponibile per la formulazione di nuovi



Figura 1 La *Digitalis purpurea* (1), il *Papaver somniferum* (2) e *Artemisia annua* (3), da cui si producono, rispettivamente, il cardiostimolante digossina (contenuto, ad esempio, nel farmaco Lanoxin), l'antidolorifico morfina, l'antimalarico artemisinina (contenuto, ad esempio, nel farmaco Euratesim).

prodotti che rappresentino al contempo nuove soluzioni a problemi umani e nuove opportunità industriali e di mercato. Sebbene non sia semplice avere dei valori esatti, dalla letteratura scientifica si può ragionevolmente stimare che a tutt'oggi, delle circa 400.000 specie vegetali note, solo il 15-20% sia stato studiato dal punto di vista fitochimico (cioè della composizione chimica), e una percentuale ancora minore, intorno al 10-15%, sia stato studiato dal punto di vista delle bioattività. Inoltre, per quanto riguarda le specie già studiate, le indagini fitochimiche sono spesso non esaustive, e le indagini sulle bioattività, sono sempre parziali, perché basate su specifici saggi mirati a verificare se un estratto o una molecola posseggono una specifica bioattività.

Ne consegue che non solo la stragrande maggioranza di specie vegetali sono totalmente sconosciute dal punto di vista delle possibili applicazioni pratiche delle loro molecole bioattive, ma che anche le specie più note e studiate possono riservarci delle grandi sorprese, perché il loro studio non è stato esaustivo. In aggiunta oggi sappiamo che, anche se fino a questo momento la maggior parte delle ricerche si sono concentrate su specie tradizionalmente ritenute medicinali e spesso usate fin dai tempi antichi, altre specie non ritenute medicinali, di gran lunga meno studiate, non hanno un potenziale farmacologico minore rispetto alle piante medicinali, come chiarito da uno studio piuttosto recente (Domingo-Fernandez et al., 2023).

Siamo di fronte a un potenziale enorme potendo affermare che il regno vegetale rappresenta una miniera ampiamente inesplorata, di preziose molecole bioattive che attendono di essere scoperte, studiate e utilizzate, per la soluzione di problemi umani e per creare nuove opportunità industriali, commerciali e di sviluppo. Le possibilità di applicazione sono moltissime e spaziano dai settori farmaceutico, nutraceutico, alimentare, cosmetico, erboristico, ai prodotti per l'agricoltura.

C'è da considerare anche che la percezione positiva da parte dei consumatori dei prodotti di origine vegetale e la tendenza di questi prodotti a non lasciare scarti nell'ambiente in quanto naturali e biodegradabili, conferiscono ai prodotti sviluppati a partire da questo tesoro verde un ulteriore valore aggiunto.

Tutte queste potenzialità, e lo sviluppo economico che ne può derivare, rappresentano una ragione in più per studiare e mettere in atto politiche e strategie attive

Siamo di fronte a un potenziale enorme: il regno vegetale rappresenta una miniera inesplorata di preziose molecole bioattive che attendono di essere scoperte, studiate e utilizzate.

per il monitoraggio, conservazione e ripristino della biodiversità, perché ogni volta che si erode un ambiente e si perdono le sue specie si perde anche un pezzo di questa enorme miniera di molecole bioattive ancora da scoprire, e tutti i vantaggi che da esse possono derivare.

La flora italiana, con le sue 11.134 specie e sottospecie (delle quali 1673 aliene), e con i suoi tantissimi endemismi (1702 specie e sottospecie) rappresenta una fetta non trascurabile di questo potenziale da esplorare.

Il NBFC, nella sua visione ampia e articolata della biodiversità, si occupa non solo di monitoraggio, conservazione e ripristino della biodiversità, necessari per preservare gli ambienti e le specie che li popolano, ma dedica anche consistenti sforzi e risorse alla sua valorizzazione, intesa anche come creazione di nuove opportunità di sviluppo. In quest'ottica, nell'ambito delle attività di NBFC è stata progettata e realizzata un'ampia campagna di *Bioprospecting* della flora italiana specificamente finalizzata alla valorizzazione delle sue molecole bioattive. I dettagli sono descritti nel capitolo 4 **Come ottenere molecole bioattive: il Bioprospecting**.

03

Il *Gateway* NBFC sulle molecole bioattive naturali

Dalla biodiversità alla creazione di valore

Nel presente report, il termine *Gateway* NBFC indica la cornice di accesso e orientamento alle competenze, ai dati e agli strumenti sviluppati all'interno del Centro. All'interno di questa cornice, NBFC rende disponibili specifici Toolkit operativi per il *Bioprospecting* e la *Planetary Health*, intesi come insiemi modulari di strumenti, competenze e servizi già maturi e attivabili, la cui descrizione operativa è demandata ai canali dedicati del *Gateway* NBFC.

Il *Gateway* NBFC sulle molecole bioattive naturali nasce per colmare uno dei principali colli di bottiglia nella valorizzazione della biodiversità: la distanza tra l'eccellenza della ricerca scientifica e la sua effettiva traduzione in opportunità industriali, economiche e sociali. All'interno del NBFC, il *Gateway* rappresenta un'infrastruttura di connessione tra conoscenza, dati, biomateriali e competenze, progettata per rendere la biodiversità biologica e chimica un asset accessibile, interpretabile e utilizzabile da una pluralità di attori pubblici e privati.

Cos'è il Gateway NBFC

Il *Gateway* NBFC è una piattaforma integrata che mette a sistema i dati scientifici su biodiversità, biomolecole e bioattività, i materiali biologici caratterizzati (fitocomplessi, estratti, librerie molecolari) e le competenze multidisciplinari che spaziano dalla botanica alla metabolomica, dalla nutrizione alla farmacologia, fino alle scienze dei materiali e all'intelligenza artificiale.

Il *Gateway* NBFC non è un semplice repository di dati, ma un ambiente abilitante che consente di orientare la ricerca verso applicazioni concrete e di accompagnare

Gateway NBFC è pensato per diversi profili di utilizzatori: imprese consolidate, startup e piccole e medie imprese, stakeholder, investitori, territori e istituzioni

i diversi attori lungo il percorso che va dall'identificazione di una molecola bioattiva alla sua potenziale applicazione industriale.

Cosa offre concretamente

Attraverso il *Gateway*, NBFC consente l'accesso ai Toolkit e alle risorse che rendono disponibili:

- accesso strutturato ai dati generati dalle campagne di *Bioprospecting* e dagli studi di bioattività, inclusi profili metabolomici avanzati;
- materiali biologici di riferimento, già raccolti e caratterizzati, utilizzabili per attività di ricerca applicata e co-sviluppo;
- supporto scientifico qualificato, grazie al coinvolgimento di gruppi di ricerca con competenze consolidate in ambito biologico, clinico e tecnologico;
- facilitazione del trasferimento tecnologico, attraverso modelli di collaborazione flessibili e adattabili alle esigenze di imprese e startup.

Ogni storia aiuta a

La biodiversità raccontata con cura e chiarezza: tra cui
tiene in equilibrio.

[LEGGI LE STORIE](#)

Uno degli elementi distintivi del *Gateway* NBFC è la possibilità di accesso a dati già validati, a biomateriali caratterizzati e a competenze scientifiche di alto livello.

Questo consente di anticipare le fasi di selezione e di focalizzare gli investimenti sulle soluzioni più promettenti.

capire il mondo

curiosità, scienza e meraviglia, scopri come tutto si

A chi si rivolge

Il *Gateway* NBFC è pensato per diversi profili di utilizzatori:

- imprese consolidate, interessate a sviluppare nuovi prodotti o migliorare quelli esistenti nei settori alimentare, nutraceutico, cosmetico, farmaceutico e agritech;
- startup e PMI innovative, che possono accedere a dati e competenze altrimenti difficilmente disponibili;
- investitori e stakeholder finanziari, interessati a iniziative ad alto potenziale basate su asset scientifici solidi;
- territori e istituzioni, che intendono valorizzare risorse locali in chiave sostenibile e innovativa.

Uno degli elementi distintivi del *Gateway* NBFC è la possibilità di ridurre il rischio dell'innovazione. L'accesso a dati già validati, a biomateriali caratterizzati e a competenze scientifiche di alto livello consente di anticipare le fasi di selezione e di focalizzare gli investimenti sulle soluzioni più promettenti.

Inoltre, il *Gateway* NBFC favorisce un approccio sistemico, in cui la valorizzazione delle molecole

bioattive avviene nel rispetto della biodiversità, dei principi di sostenibilità e delle normative vigenti, promuovendo modelli di sviluppo responsabili e replicabili.

Prospettive di sviluppo

Nel medio periodo, il *Gateway* NBFC sulle molecole bioattive naturali è destinato a evolvere come piattaforma dinamica, ampliando progressivamente il numero di specie e molecole caratterizzate, le bioattività investigate, le collaborazioni con partner industriali nazionali e internazionali.

In questa prospettiva, il *Gateway* NBFC rappresenta uno strumento chiave per posizionare l'Italia come leader europeo nella bioeconomia basata sulla biodiversità, trasformando un patrimonio naturale unico in un motore di innovazione, competitività e benessere.

Toolkit 01

PM4MP - *Phylogenetic Methods for Medicinal Plants*

AMBITO

Bioprospecting

DESCRIZIONE SINTETICA

Sviluppo di un software per individuare piante con possibile attività medicinale usando un approccio di tipo filogenetico.

COSA FA (IN CONCRETO)

Il software implementa nuovi metodi integrandoli con metodi già consolidati per l'identificazione e la prioritizzazione di piante con una possibile attività medicinale. Il software si basa su un approccio di tipo filogenetico e può lavorare usando informazioni pregresse (letteratura scientifica, database fitochimici, alberi filogenetici pubblicati) oppure nuovi dati prodotti dai ricercatori. Ad oggi sono state investigate oltre 30.000 specie vegetali testandole per il loro potenziale medicinale in relazione a 10 importanti malattie.

A COSA SERVE

Il software permette di individuare un gruppo di piante candidate su cui eseguire analisi di *bioprospecting* e bioattività, riducendo così tempi e costi connessi a tali analisi.

A CHI SI RIVOLGE

- Startup/PMI
- Investitori
- Enti pubblici/Territori

LIVELLO DI MATURITÀ

- *Proof of concept*
- Validato in laboratorio

OUTPUT DEL SERVIZIO

Il software permette di ottenere un elenco di specie vegetali che mostrano un'elevata probabilità di avere attività medicinale.

COMPETENZE E INFRASTRUTTURE COINVOLTE

L'attività biologica degli estratti ottenuti da alcune specie identificate dal software è stata verificata in laboratorio:

- Gruppo di ricerca della prof.ssa Paola Coccetti, Università degli studi di Milano-Bicocca
- Gruppo di ricerca della prof.ssa Flavia Guzzo, Università degli studi di Verona

GRUPPO RESPONSABILE

Fabrizio Grassi, Università di Milano-Bicocca
Giovanni Zecca, Università di Milano-Bicocca

COLLEGAMENTO CON NBFC

I risultati ottenuti sono disponibili sul Gateway NBFC <https://www.biodiversitygateway.it> mentre il software è disponibile sulla piattaforma github <https://github.com/gzecca>

Toolkit 02

Piattaforma di screening di composti bioattivi

AMBITO

Bioprospecting

DESCRIZIONE SINTETICA

Le attività che sono state sviluppate nell'ambito di NBFC hanno consentito di sviluppare una piattaforma, anche mediate screening *high throughput*, per identificare estratti e molecole con proprietà neuro-protettive e in grado di prevenire l'accumulo di lipidi in condizioni di disfunzione metabolica.

COSA FA (IN CONCRETO)

- *High throughput* screening di estratti/molecole
- Saggi in vitro di aggregazione proteica
- Saggi cellulari per identificare accumulo di lipidi
- Saggi di attività mitocondriale

A COSA SERVE

Indicare il valore applicativo del Toolkit (es. supporto allo sviluppo di nuovi prodotti, validazione scientifica, riduzione del rischio research&development).
Validazione scientifica.

A CHI SI RIVOLGE

Imprese.

LIVELLO DI MATURITÀ

Validato in laboratorio
Validato su modelli preclinici

OUTPUT DEL SERVIZIO

Testare le proprietà neuro-protettive e ipo-lipidemizzanti di estratti/molecole.

GRUPPO RESPONSABILE

Referente scientifico:
Prof.ssa Paola Cocchetti , Dipartimento Biotecnologie e Bioscienze, Università Milano Bicocca

COLLEGAMENTO CON NBFC

Questo Toolkit è parte dell'offerta del *Gateway* NBFC ed è accessibile secondo le modalità definite dal Centro.

04



Bioattività e benessere: le molecole al servizio della salute e della qualità di vita

4.1 Molecole bioattive per il sistema immunitario, il metabolismo e il benessere mentale

Negli ultimi anni, la letteratura scientifica ha messo in luce il ruolo cruciale delle molecole bioattive nella promozione della salute umana. Si tratta di un insieme eterogeneo di composti naturalmente presenti negli alimenti, che pur non essendo nutrienti essenziali, esercitano effetti significativi e trasversali sulla fisiologia, contribuendo alla regolazione metabolica, immunitaria e neuropsicologica.

Questi effetti non sono il risultato dell'azione isolata di singoli composti, ma dipendono fortemente dal contesto alimentare complessivo, dalla matrice in cui le molecole sono inserite e dalle interazioni sinergiche con altri nutrienti e componenti dell'alimento stesso. Un numero crescente di evidenze mostra come queste sostanze siano in grado di modulare simultaneamente diversi sistemi biologici interconnessi, in particolare il metabolismo, l'infiammazione cronica, il sistema immunitario e l'equilibrio neuropsicologico (Del Rio et al., 2013), (Spencer et al., 2017).

In ambito metabolico, molte di queste molecole agiscono su vie intracellulari chiave, contribuendo a migliorare la sensibilità insulinica, la regolazione della glicemia, la composizione lipidica e lo stato infiammatorio di basso grado, tipico di condizioni come obesità e sindrome metabolica. Ad esempio, i polifenoli presenti in alimenti vegetali come: il resveratrolo dell'uva rossa, le catechine del tè verde e le antocianine dei frutti di bosco, agiscono su percorsi intracellulari quali la via AMPK e PI3K/Akt, promuovendo il miglioramento della sensibilità insulinica e la riduzione dell'infiammazione sistemica (Baur et al., 2006), (Scalbert et al., 2005). Questi

composti mostrano inoltre un'attività immunomodulante, in grado di inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-6 e TNF- α , favorendo una risposta immunitaria più equilibrata (Garcia-Lafuente et al., 2009), (Vauzour et al., 2010). Parallelamente, gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, in particolare EPA e DHA, sono riconosciuti per il loro ruolo cruciale nella regolazione del metabolismo lipidico e nel miglioramento della funzione mitocondriale.

Essi stimolano la produzione di mediatori lipidici pro-resolutivi, quali resolvine e protectine, che contribuiscono al contenimento dell'infiammazione cronica tipica delle disfunzioni metaboliche (Calder, 2015). Inoltre, grazie alla loro incorporazione nelle membrane neuronali, gli omega-3 partecipano al mantenimento dell'equilibrio neurochimico, esercitando effetti positivi sulla salute mentale, specialmente in condizioni associate a disordini metabolici come la depressione correlata all'obesità (Freeman et al., 2006). Studi clinici hanno evidenziato come l'integrazione con EPA e DHA possa ridurre i sintomi depressivi e migliorare la funzione cognitiva (Grosso et al., 2014), (Mocking et al., 2016).

Recentemente un ruolo emergente viene dai peptidi bioattivi, derivanti dalla digestione di proteine alimentari, come importanti modulatori metabolici e immunitari. Alcuni di essi presentano attività ipoglicemizzante e anti-ipertensiva, agendo attraverso la modulazione dell'attività di enzimi chiave come l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e interferendo con l'assorbimento intestinale di nutrienti, contribuendo così al miglioramento complessivo del profilo metabolico (Hartmann et al., 2007), (Pihlanto et al., 2003). Inoltre, l'azione di questi peptidi può

influenzare positivamente la regolazione della pressione arteriosa e il controllo glicemico, elementi fondamentali per la prevenzione delle malattie metaboliche.

Un ulteriore ambito di grande rilievo riguarda il ruolo delle fibre alimentari fermentabili, come l'inulina e i beta-glucani, le quali esercitano un'influenza positiva sul metabolismo attraverso la modulazione del microbiota intestinale. La fermentazione batterica di queste fibre produce acidi grassi a corta catena (SCFA), quali acetato, propionato e butirato, che migliorano la sensibilità insulinica e riducono l'infiammazione sistemica (Koh et al., 2016). Questi metaboliti, inoltre, comunicano con il sistema nervoso centrale attraverso l'asse intestino-cervello, modulando la sintesi di neurotrasmettitori e influenzando il comportamento e l'umore (Cryan et al., 2012), (Dalile et al., 2019).

Diversi studi epidemiologici e clinici hanno associato l'assunzione regolare di fibre fermentabili a una riduzione del rischio di depressione, ansia e alterazioni cognitive (Khaled et al., 2020). Particolarmente interessante è il caso dei fagioli fermentati, utilizzati nella preparazione di alimenti tradizionali asiatici come il *natto* o il *cheonggukjang*. In pazienti affetti da colite, l'assunzione di fagioli fermentati ha mostrato effetti benefici attraverso la modulazione del microbiota intestinale e la riduzione dei marcatori infiammatori (Lim et al., 2023).

Studi in modelli animali e trial clinici hanno evidenziato una riduzione dell'infiltrato infiammatorio, della permeabilità intestinale e della produzione di IL-1 β e TNF- α , suggerendo un effetto sinergico tra i peptidi bioattivi generati dalla fermentazione, i polifenoli residui e i batteri probiotici presenti nel prodotto finito (Yang et al., 2022), (Lee et al., 2017). Tali evidenze rendono i fagioli fermentati una fonte promettente di molecole bioattive per il trattamento coadiuvante delle malattie infiammatorie intestinali.

In questo contesto, il triptofano, amminoacido essenziale e precursore della serotonina, rappresenta un esempio paradigmatico di molecola in grado di connettere metabolismo, immunità e benessere mentale. La sua biodisponibilità e il destino metabolico sono fortemente influenzati dallo stato infiammatorio e dalla composizione del microbiota intestinale. In condizioni infiammatorie o metaboliche, si osserva spesso una deviazione del metabolismo del triptofano verso la via chinureninica, con conseguente riduzione della sintesi di serotonina e ricadute negative sul tono

dell'umore e sulla regolazione dell'appetito (Morris et al., 2016), (Agus et al., 2018). L'ottimizzazione della disponibilità di triptofano, attraverso interventi nutrizionali mirati e il supporto del microbiota, può quindi rappresentare una strategia efficace per migliorare la salute mentale e metabolica in modo integrato.

È importante sottolineare che queste molecole non agiscono in modo isolato, ma mostrano spesso effetti sinergici, potenziandosi a vicenda nel modulare vie metaboliche, risposte immunitarie e segnali neurochimici. Ad esempio, l'associazione tra polifenoli e fibre può aumentare la produzione di SCFA grazie alla fermentazione microbica, mentre l'integrazione di omega-3 con peptidi bioattivi può rafforzare la funzione endoteliale e la regolazione infiammatoria. Tali sinergie evidenziano la necessità di considerare l'alimento nel suo insieme, piuttosto che le singole molecole isolate, nel progettare interventi nutrizionali o nutraceutici. Un ulteriore elemento di complessità riguarda la biodisponibilità e il metabolismo di queste sostanze: molti composti bioattivi richiedono trasformazioni a livello intestinale per diventare attivi, o sono soggetti a variabilità interindividuale legata al microbiota, alla genetica e allo stato nutrizionale (Manach et al., 2005), (D'Archivio et al., 2010) [39, 40].

Queste variabili rendono cruciale un approccio integrato che tenga conto della matrice alimentare, delle modalità di assunzione e del contesto fisiologico dell'individuo. Infine, studi specifici su molecole bioattive di origine marina come i polifenoli delle alghe brune (es. *fucoxantina*), i carotenoidi marini e i peptidi derivati da pesce e vegetali come lignani, curcuminoidi e flavonoidi, hanno evidenziato proprietà antinfiammatorie, immunomodulanti e neuroprotettive (Amiri et al., 2024), (Lopez-Lazaro et al., 2009), (Gomez-Guzman et al., 2015), confermando il loro potenziale terapeutico e nutraceutico.

Nel complesso, emerge un quadro in cui le molecole bioattive agiscono come potenti modulatori trasversali della fisiologia umana, capaci di intervenire simultaneamente su processi metabolici, immunitari e neuropsicologici. La comprensione approfondita dei meccanismi molecolari e cellulari attraverso cui queste sostanze operano apre nuove prospettive per lo sviluppo di strategie nutrizionali personalizzate, finalizzate non solo alla prevenzione delle malattie croniche, ma anche al miglioramento complessivo della qualità della vita e del benessere psicofisico.



Il concetto di *One Health*: salute umana, animale ed ecosistemi connessi

4.2 Il concetto di One Health: salute umana, animale ed ecosistemi connessi

L'interconnessione sistemica tra i diversi ecosistemi rappresenta uno dei principi fondamentali per comprendere la complessità della vita sulla Terra. Foreste, oceani, suoli, fiumi, atmosfera e ambienti urbani non sono compartimenti isolati, ma reti dinamiche in costante dialogo tra loro. Ciò che accade in un ecosistema si ripercuote inevitabilmente sugli altri, attraverso flussi di energia, cicli biogeochimici, migrazioni di specie e interazioni microbiche. Questa trama invisibile di relazioni costituisce la base dell'equilibrio planetario. La salute degli ecosistemi è quindi un indicatore diretto della salute globale.

Un suolo ricco di biodiversità microbica sostiene colture più resilienti; foreste integre regolano il clima e assorbono anidride carbonica; oceani in equilibrio mantengono catene alimentari stabili e contribuiscono alla regolazione termica del pianeta. Quando questi sistemi vengono alterati – attraverso inquinamento, perdita di biodiversità, cambiamenti climatici o sfruttamento eccessivo delle risorse – gli effetti si propagano a cascata, influenzando la sicurezza alimentare, la qualità dell'aria, la disponibilità di acqua e, in ultima analisi, la salute umana.

In questo contesto si inserisce il concetto di *One Health*, che riconosce l'indissolubile connessione tra salute umana, salute animale e salute dell'ambiente. Non può esistere benessere per una sola componente

del sistema se le altre sono compromesse. L'essere umano non è un osservatore esterno né il centro esclusivo del pianeta, ma una specie tra le altre, inserita in una rete di interdipendenze biologiche ed ecologiche. La nostra salute dipende dalla qualità dell'aria che respiriamo, dell'acqua che beviamo, del cibo che produciamo e dagli equilibri microbici che condividiamo con gli altri organismi viventi (Schiller et al., 2026).

Riconoscere l'approccio *One Health* significa adottare una visione sistemica e integrata, capace di superare prospettive frammentate. Significa comprendere che la tutela della biodiversità, la gestione sostenibile delle risorse, la prevenzione delle zoonosi, la riduzione dell'inquinamento e la protezione degli habitat sono azioni interconnesse che contribuiscono a uno stato di salute globale condiviso. Ogni ecosistema sano rafforza la resilienza collettiva di fronte a crisi ambientali e sanitarie.

Promuovere la salute degli ecosistemi equivale dunque a promuovere una salute comune, in linea con il paradigma *One Health*, fondata sull'equilibrio tra tutte le forme di vita. Accettare che siamo una specie tra molte implica assumersi la responsabilità di custodire e rigenerare le reti ecologiche di cui facciamo parte. Solo attraverso questa consapevolezza sistemica possiamo costruire un futuro sostenibile, basato su coesistenza, reciprocità e responsabilità condivisa.

05

Come ottenere molecole bioattive: il *Bioprospecting*

Come già detto nel capitolo 2, **Perché le molecole bioattive naturali sono una risorsa strategica**, il Gateway NBFC, nella sua visione ampia e articolata della biodiversità, si occupa non solo di monitoraggio, conservazione e ripristino della biodiversità, necessari per preservare gli ambienti e le specie che li popolano, ma dedica anche consistenti sforzi e risorse alla sua valorizzazione, intesa anche come creazione di nuove opportunità di sviluppo. In quest'ottica, nell'ambito delle attività di NBFC è stata progettata e realizzata un'ampia campagna di *Bioprospecting* della flora italiana specificamente finalizzata alla valorizzazione delle sue molecole bioattive.

Per *Bioprospecting*, si intende la ricerca sistematica di piante o altri organismi dai quali possono essere ottenuti medicinali e altri preparati di valore commerciale. Perché partire dal *Bioprospecting* della flora per ottenere molecole o estratti bioattivi, dai quali sviluppare nuovi prodotti di valore commerciale? Perché, come sottolineato nel capitolo 2 **Perché le molecole bioattive naturali sono una risorsa strategica**, le piante sono in grado di produrre e accumulare un incredibile arsenale di molecole bioattive, mostrando in questo una capacità di gran lunga superiore a quella degli animali, perché questa enorme diversità chimica e di attività è stata finora studiata e sfruttata solo in piccola parte e quindi possiamo ragionevolmente supporre che ci siano ancora moltissime molecole e loro preziose bioattività da scoprire, e infine perché i prodotti naturali hanno un impatto minore sull'ambiente per la loro biodegradabilità.

Nell'ambito delle attività di NBFC si è deciso di esplorare in modo ampio e sistematico la grande

La campagna di *Bioprospecting* è stata condotta in tutta Italia, grazie alla collaborazione preziosa di diversi botanici esperti dei vari territori.

diversità della flora italiana, con un approccio che potremmo definire "a campione": data l'ovvia impossibilità di studiare tutte le 11.000 specie nei primi tre anni di progetto, si è deciso di iniziare con 700 specie che rappresentassero però tutte le circa 200 famiglie botaniche della flora italiana, includendo un numero di specie proporzionale alla dimensione di ciascuna famiglia botanica. In questo capitolo racconteremo come è stato condotto il piano di *Bioprospecting* della flora italiana di NBFC, finalizzato alla scoperta di specie con molecole bioattive di interesse applicativo.

La campagna di *Bioprospecting* è stata condotta in vari luoghi d'Italia, dal nord al sud, anche grazie alla collaborazione preziosa di diversi botanici esperti dei vari territori, che hanno accompagnato il **team** di *Bioprospecting* di NBFC, e che hanno consentito di trovare e riconoscere le specie di interesse. Questo ha messo in evidenza come le conoscenze e le competenze delle scienze sistematiche, che si occupano della classificazione e identificazione delle specie viventi, e che spesso in passato sono state trascurate nei **curricula** universitari, siano di cruciale

È stato scelto di concentrarsi su bio-attività utili per la prevenzione e cura delle malattie non trasmissibili, con un'attenzione particolare su malattie degenerative, neurodegenerative e cancro, e su bioattività utili per un'agricoltura più sostenibile.

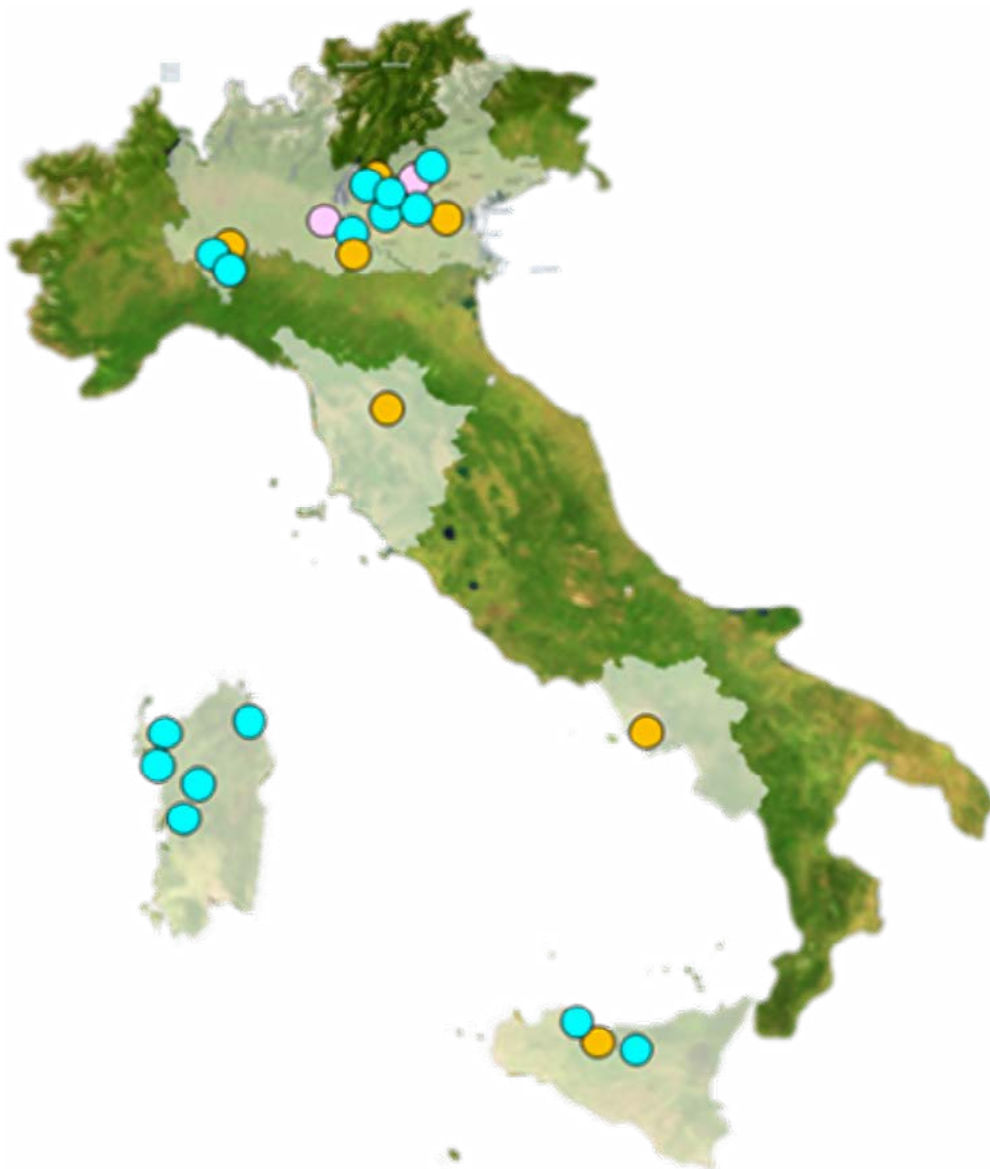


Figura 2
I luoghi in cui è avvenuta la campagna di *Bioprospecting* di NBFC finalizzata alla raccolta di campioni da tutte le famiglie della flora italiana.



Figura 3
Alcuni momenti della campagna di *Bioprospecting*: ricercatori "biodiversi" all'opera.

importanza nella piena valorizzazione, anche economica, delle risorse naturali. Gli orti botanici italiani, e in particolare l'orto botanico di Palermo, l'orto botanico di Padova, l'orto botanico di Pavia e l'orto botanico di Siena hanno rappresentato anch'essi una risorsa importantissima per la campagna di *Bioprospecting* di NBFC, sottolineando come queste importanti collezioni nazionali siano in grado contribuire in modo sostanziale alla creazione di valore dalla natura.

Le specie raccolte sono state congelate immediatamente in ghiaccio secco (ovvero in anidride carbonica allo stato solido, a una temperatura di circa -80°C) e spedite o trasportate dai luoghi di raccolta ai laboratori in speciali contenitori impermeabili riempiti di ghiaccio secco.

Una volta giunto in laboratorio, il materiale vegetale è stato conservato in speciali congelatori con una temperatura di -80°C, in attesa di essere preparato per le analisi fitochimiche e di bioattività. La preparazione ha coinvolto una prima macinazione fine del materiale

vegetale in azoto liquido (-196°C), con frullatori speciali che possono lavorare a bassissime temperature, e poi un'estrazione idro-alcolica seguita da rimozione del solvente, per ottenere estratti secchi.

Questi ultimi sono stati analizzati dal punto di vista fitochimico attraverso un approccio chiamato "metabolomica non mirata basata su spettrometria di massa ad alta risoluzione", che consente di rilevare una vasta gamma di molecole. A valle della caratterizzazione fitochimica, gli estratti vegetali sono stati e sono tutt'ora oggetto di un programma di studio delle loro bioattività.

Lo studio delle bioattività ha coinvolto e coinvolge un team di scienziati altamente articolato, con più di 100 ricercatori attivi in diverse Università e Centri di ricerca pubblici e privati in tutta Italia (figura 3 in alto). È stato scelto di concentrarsi su bio-attività utili per la prevenzione/contrasto/cura delle malattie non trasmissibili, con un'attenzione particolare su malattie degenerative, neurodegenerative e cancro, e su bioattività utili per un'agricoltura più sostenibile

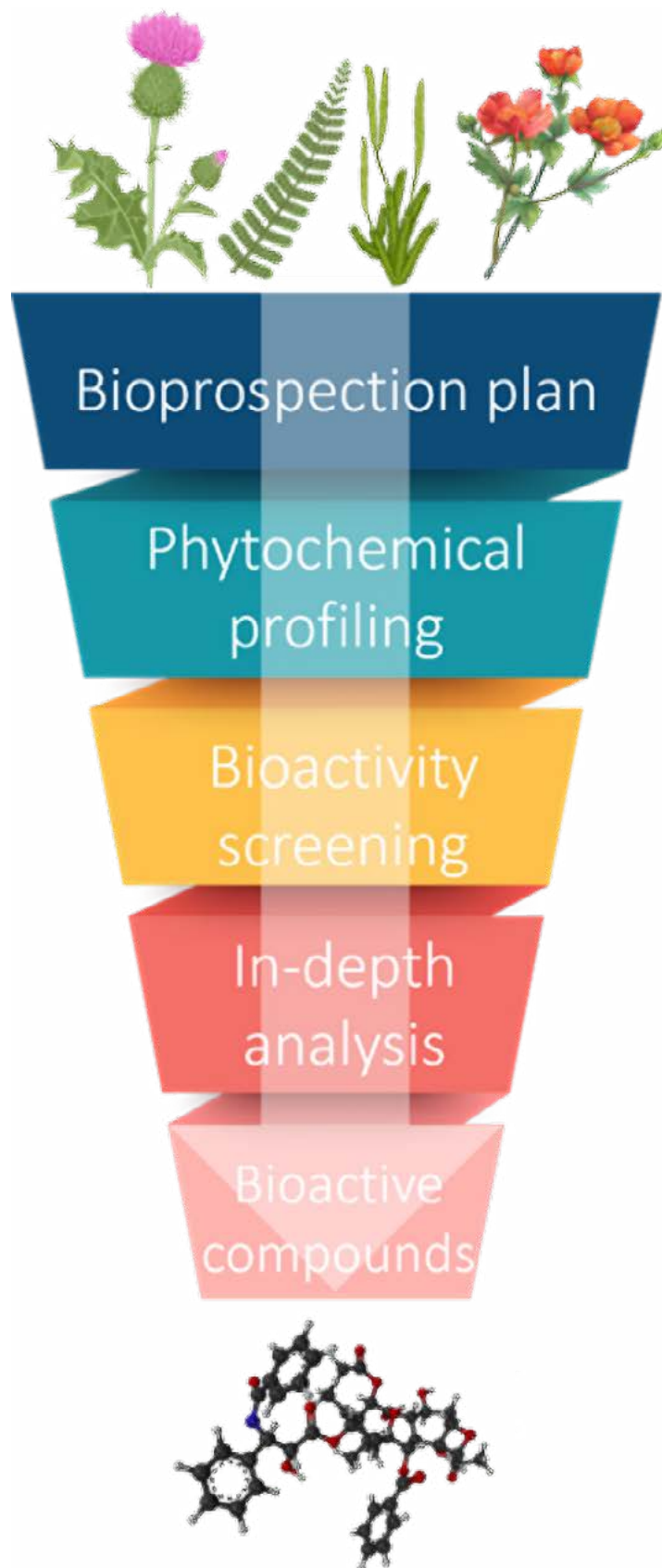


Figura 4

Dal piano di prospezione alle molecole bioattive: la strategia “a imbuto” di NBFC per trovare molecole bioattive di interesse applicativo in specie della flora italiana. Si parte dal piano di *Bioprospecting*, si continua con l’analisi fitochimica delle specie scelte e campionate, si prosegue con l’analisi delle bioattività per poi approfondire lo studio delle specie più interessanti.

(in particolare, per proteggere le colture in modo più rispettoso per l'ambiente).

Nello specifico, nell'ottica di individuare nuove attività neuroprotettive, abbiamo adottato approcci innovativi e multidisciplinari che hanno permesso di identificare piante particolarmente promettenti. Tra queste spicca il *Verbascum thapsus*, una specie commestibile tradizionalmente utilizzata nella medicina popolare, dal cui estratto è stata isolata la molecola acteoside.

Questo composto è in grado di prevenire la formazione degli aggregati tossici e dello stress ossidativo, responsabili di numerose malattie neurodegenerative. Questi risultati aprono nuove prospettive e valorizzano ulteriormente la biodiversità mediterranea come fonte di molecole naturali utili allo sviluppo di futuri approcci neuroprotettivi. Un esempio concreto del valore scientifico e biomedico del nostro patrimonio vegetale (Lambiase et al., 2026).

Al fine di accelerare lo sviluppo di nuovi prodotti per la salute ispirati alle ricerche di NBFC anche per altri possibili portatori di interesse, i dati prodotti saranno tutti resi disponibili attraverso la piattaforma digitale di NBFC, area tematica 3 *Biosources, biomolecules and bioactivities*.

In particolare, è in implementazione un database altamente curato che sarà reso disponibile a tutti mano a mano che i risultati saranno presentati al mondo scientifico.

Anche il materiale fisico collezionato (estratti secchi da foglie) sarà reso disponibile da NBFC, come materiale di riferimento già analizzato e per ulteriori ricerche, sotto il nome di **Fitocomplessi del mediterraneo**®.



06



Dai laboratori all'industria: molecole di successo

Come introdotto nei precedenti capitoli, le recenti rivoluzioni nel campo delle tecnologie hanno permesso di esplorare più nel dettaglio l'interazione di varie classi di molecole bioattive con sistemi biologici complessi, evidenziando processi molecolari ancora non noti, e aprendo quindi nuove conoscenze e possibili applicazioni.

Inoltre, le nuove tecniche di indagine hanno permesso di espandere le conoscenze sulla biodiversità, spesso evidenziando un *unknown unknowns* (ignoto non conosciuto) soprattutto per quanto riguarda il mondo vegetale e microbico, che quasi quotidianamente ci svelano come organismi ancora non descritti possono svelare tratti metabolici peculiari. A questo si aggiunge la rivoluzione culturale che ci porta a riconoscere in questa biodiversità ai nostri occhi silenziosa un valore, che sta sia nella possibilità di trovare molecole bioattive che rispondano a nostri bisogni, sia alla possibilità di riconnetterci ai cicli biogeochimici del pianeta.

Proprio come in natura però, anche il percorso dalla scoperta di una molecola bioattiva al suo sviluppo industriale e poi commercializzazione è lungo e di non certo risultato: molti processi non riescono a completare tale percorso, ma anche i fallimenti permettono di comprendere e migliorare. Gli esempi di successo ne sono una testimonianza, che basa la riuscita proprio anche sulla conoscenza dei limiti. È importante sottolineare che proprio grazie alle nuove competenze acquisite a partire dagli studi di metagenomica, *high throughput screening*, analisi di matrici complesse (*targeted & untargeted*), ingegneria metabolica e biomanifattura, ingegneria di processo e tecniche di purificazione, accompagnate anche da

approcci di IA, è oggi possibile ottenere una piccola quantità praticamente di qualsiasi molecola di interesse. Ma questo non significa poterla produrre industrialmente. Il percorso dalla ricerca di laboratorio alla produzione industriale di molecole bioattive prevede l'aumento di scala dei processi, che siano chimici, biochimici o fermentativi, o una combinazione di essi: è necessario individuare protocolli che permettano di sviluppare processi semplici, riproducibili, robusti e quantitativi.

Solo in questo modo è possibile raccogliere i dati per procedere da una parte con un'analisi tecnico economica e dall'altra con i necessari test biologici che possano confermare che la molecola di interesse conservi tutte le caratteristiche descritte. In questo modo è possibile definire la più corretta formulazione in base alla destinazione d'uso.

Per tutto quanto detto, gli esempi che seguono sono preziosi perché non parlano solo delle molecole e dei processi che sono arrivati al traguardo, ma anche di tutto quello che si è imparato attraverso gli insuccessi che li hanno accompagnati.

È necessario individuare protocolli che permettano di sviluppare processi semplici, riproducibili, robusti e quantitativi.

6.1 Molecole già commercializzate e i loro impatti su economia e società

6.1.1 Composti naturali e postbiotici attivi contro l'infiammazione: casi studio di interesse

L'inflammasoma (chiamato scientificamente NLRP3) è un complesso multiproteico coinvolto nella risposta immunitaria innata e nella regolazione dell'infiammazione (Rahi et al., 2026), (Zou et al., 2026). NLRP3 possiede tre domini, ovvero tre zone funzionali diverse: il dominio LRR (Leucine-rich repeat) responsabile del riconoscimento del segnale di attivazione, il dominio NACHT, con attività energetica che regola il cambiamento conformazionale da cui dipende l'attivazione del complesso, ed infine il dominio PYD che consente l'interazione con altre proteine.

NLRP3 si attiva in risposta ad un elevato numero di segnali generati in seguito a infezioni o a danno tissutale. Sebbene l'inflammasoma NLRP3 svolga in ruolo importante nella difesa contro i patogeni, una sua eccessiva attivazione è stata associata a numerose patologie infiammatorie croniche e a malattie autoinfiammatorie. In tali contesti, l'inibizione di NLRP3 appare una promettente strategia terapeutica e per questo è emersa la necessità di identificare nuove molecole che possano ridurre in modo selettivo l'attivazione di NLRP3.

In letteratura, sono stati riportati diversi composti naturali identificati come potenziali inibitori di NLRP3, con meccanismi d'azione diversi e più o meno selettivi, come l'interferenza diretta con i componenti dell'inflammasoma, la riduzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), la soppressione delle vie di segnalazione infiammatorie come NF-κB. Di seguito si riportano alcuni esempi di composti naturali attivi contro NLRP3.

Oridonina (*Rabdosia rubescens*)

Forma un legame covalente con NLRP3, bloccando l'assemblaggio delle componenti proteiche dell'inflammasoma. È efficace in modelli di peritonite, artrite gottosa, obesità indotta da dieta ricca di grassi, lesioni polmonari acute e traumi cerebrali.

Isoliquiritigenina (*Glycyrrhiza uralensis*)

Attiva la via antiossidante (stimolando il fattore trascrizionale Nrf2), sopprimendo l'attivazione dell'NLRP3. Dimostrata efficacia in modelli di obesità, emorragia cerebrale, pleurite e lesioni polmonari acute.

Silibinina (*Silybum marianum*)

Riduce la produzione di ROS, blocca l'assemblaggio dell'inflammasoma e sopprime l'attivazione di NF-κB. Utilizzata in modelli murini di steatosi epatica e lesioni polmonari indotte da LPS.

Cardamonina (*Alpinia katsumadai*)

Blocca l'assemblaggio di NLRP3, riducendo l'infiammazione. Studiata in modelli di colite e shock endotossico.

CAPE (Estere feniletico dell'acido caffeico, propoli)

impedisce il corretto assemblaggio del complesso multiproteico di NLRP3. Efficace contro infiammazione in modelli di artrite gottosa e colite associata a cancro.

Ginsenosidi (*Panax ginseng*)

Diversi ginsenosidi bloccano l'attivazione di NLRP3 e riducono la produzione di citochine infiammatorie. Usati in modelli di shock endotossico, peritonite, fibrosi epatica e diabete.

La fondazione Ri.MED all'interno del NBFC si è occupata della valutazione e della scoperta di molecole naturali in grado di inibire l'inflammasoma NLRP3 attraverso l'interazione con il dominio NACHT della proteina. Tale studio si è avvalso di tecnologie innovative, quali il virtual screening, approccio basato sullo studio della struttura cristallografica e di quella ottenuta con tecnica cryo-EM per lo studio dei domini di NLRP3; tali tecnologie permettono di identificare potenziali ligandi naturali e postbiotici attivi. I composti più promettenti e prioritizzati da queste tecniche sono stati successivamente testati su modelli cellulari (i.e. linea cellulare monocitaria umana THP1) per valutare la loro potenziale attività antinfiammatoria.

6.1.2 Composti naturali con attività antiossidante come inibitori dell'aggregazione proteica aberrante nelle malattie neurodegenerative

L'aggregazione proteica aberrante è una caratteristica distintiva di diverse malattie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson e varie forme di atassia. Lo studio condotto dall'Unità di Biologia Strutturale e Biofisica della Fondazione Ri.MED nell'ambito del NBFC si concentra sull'identificazione di composti naturali con proprietà antiossidanti in grado di modulare questi processi patologici di aggregazione proteica.

Finora abbiamo indagato l'effetto inibitorio dell'Epigallocatechina gallato (EGCG), un polifenolo presente nel tè verde, sull'aggregazione della proteina



TDP-43, associata alla SLA. I nostri risultati hanno mostrato che l'EGCG ritarda l'aggregazione e riduce la formazione di specie amiloidi in modo redox-dipendente (Morando et al., 2025). In parallelo, abbiamo studiato l'aggregazione dell'Ataxina-3 (Atx3), una proteina con espansione poliQ coinvolta nell'ataxia spinocerebellare di tipo 3.

I nostri studi hanno rivelato che l'aggregazione di Atx3 è altamente sensibile all'ambiente redox, con la formazione di specie legate da ponti di solfuro nel dominio Josephin che agiscono da nuclei per la formazione delle fibrille. Complessivamente, questi risultati forniscono una base razionale per la selezione e l'ottimizzazione di composti naturali ricchi di antiossidanti come modulatori dell'aggregazione proteica, con dirette implicazioni nello sviluppo di strategie terapeutiche per le malattie neurodegenerative. Attualmente siamo in fase di testing di librerie di composti naturali acquistate nell'ambito del NBFC.

6.1.3 Effetti radioprotettivi di molecole bioattive usati in cellule infiammatorie e tumorali

Il trattamento delle cellule con molecole bioattive induce una serie di effetti che si riflettono nella stimolazione dell'attività di enzimi antiossidanti che potrebbero prevenire o ridurre i danni al DNA.

Gli agenti radioprotettivi derivati da piante o di altra origine sono spesso antiossidanti, che possono sopprimere o eliminare i radicali liberi indotti dalle radiazioni alla cellula. Il gruppo di Imaging e Radiomica si è occupato di condurre un esteso stato dell'arte, evolutosi in alcune pubblicazioni *peer review* (Ali et al., 2023), (Ali et al., 2024a), (Ali et al., 2024b), (Basirinia et al., 2024) riguardanti l'applicazione di polifenoli e applicazioni nanometriche adatte a radiomarcatura in teragnostica, in infiammazione e cancro.

Inoltre, sono stati avviati studi che utilizzano le colture cellulari di sarcoma sinoviale e cancro alla prostata come modello per selezionare polifenoli di origine naturale (ad esempio idrossitirosolo, resveratrolo e vitamina E) da testare nel miglioramento della riparazione del DNA, nella riduzione della risposta infiammatoria post-irradiazione e nel ritardo della divisione cellulare.

Tali effetti sono in fase di test anche su altre linee di cancro, in particolare le PC3 e LNCaP. Dopo una prima selezione, sono stati avviati i primi protocolli usando le suddette linee cellulari e glucosinolati (GLS) estratti da crucifere.

Sono stati messi a punto i protocolli di coltivazione delle prime linee cellulari (PC3 e LNCaP) in modo da iniziare in modo graduale le procedure sperimentali. Successivamente saranno usate le suddette linee cellulari e anche altre (tra cui, altre linee di cancro alla prostata, carcinoma mammario e gastrico). Tali linee saranno prese in considerazione in quanto alcuni polifenoli interessano gli stessi pathway nelle differenti linee e saranno oggetto di confronto.

In modo particolare, i risultati, ancora in fase di studio, serviranno per testarne l'efficacia in combinazione con la *Target Radionuclide Therapy* (TRT). Il gruppo di Imaging e Radiomica in collaborazione con il gruppo di Istituto di Bioimmagini e Sistemi Biologici Complessi (IBSBC-CNR) ha ottenuto l'autorizzazione dal Ministero per lo studio del trattamento di un "radiofarmaco direzionato" su modello preclinico murino di *Breast Cancer*.

Un esempio pratico.

Test preliminare di citotossicità con chemioterapico adiuvato a glucosinolati (GLS)

Saggi metabolici di microcoltura sono stati messi a punto per misurare la vitalità di una popolazione cellulare rispetto alle cellule di controllo. Sono state condotte prove sperimentali con linee cellulari di prostata metastatiche PC3 non trattate e trattate con chemioterapico docetaxel, combinato con concentrazioni differenti di GLS. Questo servirà per settare il protocollo di partenza che verrà poi ottimizzato in presenza delle condizioni finali desiderate. Le cellule PC3, sono state seminate a diverse concentrazioni nei vari pozzetti. Le cellule sono state coltivate con il proprio mezzo di coltura in piastre multipozzetto e sono state lasciate crescere in un incubatore umidificato (37 °C) con 5% CO₂. Successivamente le cellule sono state trattate con varie concentrazioni di docetaxel e GLS per 24 ore.

Dopo 24 ore, le cellule sono state addizionate con sali di tetrazolio e il protocollo della casa madre è stato seguito per 2-4 ore a 37 °C. Durante questo processo, le cellule vitali con attività mitocondriale respiratoria attiva hanno bioridotto il tetrazolio in un prodotto insolubile viola (cristallo di formazano) tramite deidrogenasi succiniche mitocondriali. Questo prodotto viene successivamente solubilizzato e quantificato su uno spettrofotometro a luce visibile. I dati sono rappresentati come densità ottica (OD)/ gruppo di controllo.

Da questo test è emerso che il numero di cellule va ottimizzato, la concentrazione del dimetilsolfossido



(DMSO) da usare come solvente del chemioterapico e del GLS deve essere diminuita. Il tipo di terreno da usare durante l'inoculo del chemioterapico deve essere considerato in funzione della % di siero bovino fetale e della presenza di rosso fenolo nel medium di coltura. Altri test per ottimizzare i protocolli sono in corso di svolgimento. Successivamente saranno indagati i medesimi effetti con TRT.

Per la valutazione del legame e internalizzazione dei radiofarmaci nelle cellule trattate con sostanze bioattive servirà acquisire i dati con il gamma counter nella finestra energetica di acquisizione dello spettro relativa al radionuclide da usare. A oggi sono stati messi a punto i test di calibrazione del gamma counter con Fluoro-18. Successivamente sono stati ripetuti gli stessi test con il radionuclide coniugato a Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) e infine sono state ripetute le stesse calibrazioni con le controparti con Lu177. Protocolli per saggi basati sulla fluorescenza sono stati presi in considerazione e sono in corso di lavorazione data l'esigenza di valutare l'effetto dose risposta delle sostanze bioattive sulle cellule.

Tali protocolli tengono conto di aspetti cruciali, quali tipo di cellule, tempi di incubazione con le molecole bioattive, scelta dei reagenti di fissazione e permeabilizzazione dipendenti dai target, tempi di

incubazione dei reagenti, soluzioni di lavaggio, percentuali di detergenti e numero di lavaggi, e volumi. Ogni linea cellulare ha caratteristiche differenti e data la complessità di manipolazione delle cellule LNCaP (che crescono sia in aderenza che in sospensione, formando aggregati) tali protocolli sono in fase di setting sulle linee cellulari aderenti. Una volta messo a punto il test base, sarà possibile inserire le nuove variabili e testare gli stessi anche con le LNCaP. L'obiettivo finale sarà quello di indagare gli effetti radiobiologici di questi composti in combinazione con la TRT. Il gruppo di *imaging* e radiomica, oltre a voler indagare gli effetti radioprotettivi dei polifenoli usati in cellule infiammatorie e tumorali, ha anche focalizzato l'attenzione sull'utilizzo di moderni strumenti di intelligenza artificiale e radiomica per la valutazione in vitro dell'efficacia biologica e degli effetti delle combinazioni dei composti molecolari bioattivi ad uso terapeutico e/o diagnostico in modelli cellulari.

L'utilizzo della AI a valle dei saggi consentirà di ampliare, approfondire e perfezionare le conoscenze sul targeting biomedico e imaging della medicina personalizzata, utilizzando l'azione combinata di queste molecole con le radiazioni. In questo modo si offre una nuova strategia per aumentare la radiocitotossicità nelle cellule tumorali, riducendo al contempo la tossicità nei tessuti normali.

6.2 Le biomolecole dalla ricerca all'applicazione industriale: biodiversità e valore territoriale come driver di innovazione

Il caso degli ulivi secolari striscianti di Pantelleria

Il caso studio di PlantaRei¹ ha come protagoniste le foglie delle potature degli ulivi secolari striscianti di Pantelleria, alberi monumentali cresciuti in condizioni ambientali estreme caratterizzate da aridità, forte vento, elevata salinità e stress idrico cronico. Queste piante appartengono alla stessa specie (*Olea europaea* L.) coltivata in aree pedoclimaticamente più "rilassate", come quelle del Garda, ma l'ambiente ostile dell'isola ha agito per secoli come potente fattore selettivo, modellando non solo la morfologia – con il tipico portamento strisciante adattato al vento – ma anche il metabolismo secondario.

Biodiversità intra-specifica e plasticità metabolica

La biodiversità non si esprime soltanto nella varietà di specie, ma anche nella diversità genetica e metabolica all'interno della stessa specie. Gli ulivi secolari di Pantelleria rappresentano un esempio emblematico di biodiversità intra-specifica: individui della medesima specie, ma adattati a pressioni ambientali differenti, sviluppano profili metabolici distinti.

Le foglie di ulivo costituiscono una fonte preziosa di molecole bioattive, tra cui fenoli come l'oleuropeina e fenilpropanoidi come il verbascoside, con proprietà antiossidanti, anti-infiammatorie, antimicrobiche e capacità di modulare processi cellulari e metabolici (Campo et al., 2015), (Gorzynik-Debicka et al., 2018). È ampiamente documentato che il contenuto in metaboliti secondari sia influenzato da fattori agronomici, condizioni climatiche, età della pianta e caratteristiche genetiche; in particolare, stress idrico e condizioni ambientali sfavorevoli possono favorire l'accumulo di polifenoli e flavonoidi, potenziandone l'attività antiossidante (Sahin et al., 2017), (Di Donna et al., 2009), (Petridis et al., 2016), (Cerri et al., 2025), (Cerri et al., 2024), (Fanali et al., 2018).

In ambienti non ostili, dove l'acqua è disponibile e lo stress è limitato, la pianta investe prevalentemente in crescita e produzione primaria. In contesti estremi come Pantelleria, invece, la pressione selettiva favorisce strategie metaboliche orientate alla difesa

e alla resilienza: l'aumento di metaboliti secondari rappresenta una risposta adattativa allo stress ossidativo, alla radiazione solare intensa e alla scarsità idrica. In questo senso, il territorio non è un semplice luogo di coltivazione, ma un co-determinante biochimico dell'ingrediente finale.

Evidenze analitiche: il confronto Pantelleria–Garda

Il confronto tra foglie provenienti da differenti aree geografiche, condotto dall'Università di Verona tramite analisi LC-MS, ha evidenziato differenze significative nella biosintesi dei metaboliti secondari: negli estratti degli ulivi di Pantelleria è stata rilevata una presenza significativa di verbascoside, assente nei campioni dell'area del Garda. Questo risultato supporta l'ipotesi che il contesto climatico e lo stress ambientale modulino il profilo metabolico della pianta, confermando che, pur appartenendo alla stessa specie, popolazioni vegetali adattate a nicchie ecologiche differenti possono generare fitocomplessi qualitativamente distinti. La biodiversità territoriale diventa così biodiversità molecolare.

Un'approfondita attività di caratterizzazione chimica, condotta mediante analisi cromatografiche e spettrometriche, ha permesso di definire il profilo fitochimico degli estratti, evidenziando una composizione ricca in secoiridoidi (oleuropeina e derivati glicosilati), flavonoidi (luteolina, rutina) e fenilpropanoidi (verbascoside, isoverbascoside).

Dalla caratterizzazione biologica allo sviluppo industriale

Parallelamente alla caratterizzazione chimica, sono state condotte valutazioni di stabilità e test biologici *in vitro* per la validazione funzionale degli estratti. In ambito dermocosmetico, l'estratto è stato testato su cheratinociti umani sottoposti a stress ossidativo indotto da radiazioni UVA, evidenziando una significativa riduzione della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e un'efficace attività protettiva cellulare. Questa evidenza ha costituito la base scientifica per lo sviluppo di formulazioni topiche ad azione antiossidante e anti-age.

In parallelo, l'estratto nutraceutico acquoso di foglie di ulivo è stato sottoposto a saggio ORAC presso laboratorio certificato, confermando la capacità antiossidante del fitocomplesso e supportandone

¹ PlantaRei Biotech è una PMI innovativa che sviluppa ingredienti sostenibili ed efficaci per i settori cosmetico e nutraceutico, rispondendo alla crescente domanda di soluzioni ad alto valore aggiunto e a basso impatto ambientale. L'azienda opera nel campo delle biosoluzioni vegetali, promuovendo un modello di economia circolare basato sull'upcycling di matrici botaniche e sullo sviluppo di molecole ad attività biologica validata, ottenute tramite processi biotecnologici sostenibili e supportate da collaborazioni con università ed enti di ricerca italiani, garantendo solidità scientifica e trasferibilità industriale.



Figura 5
Una immagine esemplificativa degli ulivi striscianti di Pantelleria.

l'impiego in integratori destinati al contrasto dello stress ossidativo sistemico.

Preservare la biodiversità come strategia industriale e ambientale

Il caso degli ulivi striscianti di Pantelleria dimostra come la biodiversità non sia solo un patrimonio ecologico da tutelare, ma anche una piattaforma di innovazione. La perdita di popolazioni vegetali adattate a condizioni estreme comporterebbe non solo un danno paesaggistico e culturale, ma anche la

scomparsa di un patrimonio metabolico unico, potenzialmente irripetibile in altri contesti. Preservare questi ecosistemi significa mantenere attiva una "biblioteca chimica vivente", frutto di secoli di selezione naturale. In un'epoca di cambiamento climatico globale, lo studio e la valorizzazione di piante resilienti agli stress ambientali rappresentano una risorsa strategica per sviluppare ingredienti funzionali più efficaci e sostenibili.

07



Innovazione e competitività: l'Italia nel mercato globale

La valorizzazione della biodiversità e delle molecole bioattive non può prescindere da una forte integrazione tra ricerca scientifica, innovazione tecnologica e capacità di traduzione industriale.

In un contesto globale caratterizzato da una crescente competizione nel campo della bioeconomia, la capacità di trasformare dati complessi, conoscenze biologiche e risultati della ricerca in soluzioni applicative rappresenta un fattore chiave di competitività per i sistemi Paese.

In questo scenario, l'Italia dispone di numerosi asset strategici: una biodiversità unica, competenze scientifiche diffuse, un tessuto di imprese innovative e una crescente attenzione istituzionale verso modelli di sviluppo sostenibili. Tuttavia, la piena valorizzazione di questi elementi richiede infrastrutture di coordinamento, strumenti di facilitazione e un ecosistema capace di accompagnare l'innovazione lungo l'intera catena del valore, dalla scoperta alla commercializzazione.

7.1 Applicazione di AI e Big Data per valorizzare la biodiversità delle biomolecole

La crescente disponibilità di dati biologici complessi, derivanti da approcci di *Bioprospecting*, metabolomica, genomica e studi di bioattività, rende sempre più centrale l'utilizzo di strumenti avanzati di analisi basati su intelligenza artificiale e big data. Queste tecnologie consentono di integrare informazioni eterogenee, identificare pattern nascosti, accelerare i processi di selezione delle molecole più promettenti e ridurre i tempi e i costi della ricerca applicata.

Nel contesto italiano, diverse startup e aziende innovative stanno già operando in questa direzione, sviluppando soluzioni che combinano scienze della vita, data science e sostenibilità. L'applicazione di modelli predittivi, machine learning e analisi avanzata dei dati rappresenta un fattore abilitante per la valorizzazione delle biomolecole, permettendo di passare da una logica esplorativa a una strategia più mirata ed efficiente. All'interno di questo quadro, il NBFC può svolgere un ruolo chiave nel favorire l'integrazione tra dati biologici e strumenti digitali, contribuendo alla costruzione di un'infrastruttura dati condivisa e interoperabile a supporto dell'innovazione.

7.2 Trasformare la ricerca in business: incentivi, fondi e opportunità

Il passaggio dalla ricerca scientifica allo sviluppo industriale richiede non solo competenze tecniche, ma anche l'accesso a strumenti finanziari, incentivi e modelli di supporto adeguati. A livello nazionale ed europeo, sono disponibili numerosi programmi di finanziamento e strumenti di policy finalizzati a sostenere la bioeconomia, l'innovazione sostenibile e il trasferimento tecnologico. In questo contesto, è fondamentale accompagnare imprese, startup e gruppi di ricerca nella comprensione e nell'utilizzo delle opportunità esistenti, riducendo le barriere all'ingresso e facilitando l'accesso ai capitali. La presenza di un'infrastruttura come NBFC consente di rafforzare questo processo, offrendo un contesto credibile e strutturato in cui far convergere risorse pubbliche e private.

Il *Gateway* NBFC sulle molecole bioattive può fungere da catalizzatore per iniziative di co-sviluppo, partenariati pubblico-privati e progetti pilota, contribuendo a rendere più efficace il percorso di trasformazione della ricerca in valore economico e sociale.

7.3 Il ruolo di NBFC come hub di innovazione

Il NBFC si propone come hub di innovazione capace di mettere in relazione ricerca, impresa e territori, superando la frammentazione che spesso limita l'impatto delle iniziative di valorizzazione della biodiversità. Attraverso il coordinamento delle competenze scientifiche, la messa a sistema dei dati e la facilitazione delle collaborazioni, NBFC può contribuire a creare un ecosistema favorevole allo sviluppo di soluzioni innovative basate sulle molecole bioattive.

In particolare, il *Gateway* NBFC rappresenta uno strumento operativo per favorire l'incontro tra domanda e offerta di innovazione, riducendo il rischio per gli attori coinvolti e accelerando i processi di trasferimento tecnologico. In questa prospettiva, NBFC non si limita a produrre conoscenza, ma assume un ruolo attivo nel sostenere la competitività del sistema italiano nel mercato globale della bioeconomia.

08

Biodiversità e business: politiche e strategie per un ecosistema vincente

Questo capitolo affronta il ruolo delle politiche pubbliche, delle strategie di sistema e delle alleanze pubblico-private nel creare un ecosistema favorevole alla valorizzazione della biodiversità e delle molecole bioattive. In particolare, analizza come strumenti di policy, modelli di governance e piattaforme come il *Gateway NBFC* possano favorire l'incontro tra ricerca, impresa e territori, sostenendo lo sviluppo di filiere innovative, sostenibili e competitive a livello nazionale ed europeo.

Conclusioni e prossimi passi: il ruolo del *Gateway NBFC* nelle molecole bioattive

Le molecole bioattive naturali rappresentano oggi una delle leve più promettenti per affrontare in modo integrato alcune delle grandi sfide contemporanee: l'aumento delle malattie croniche non trasmissibili, la necessità di modelli alimentari e produttivi più sostenibili, e la crescente domanda di soluzioni innovative ad alto valore aggiunto per la salute e il benessere.

Come emerge dai contributi raccolti in questo report, la biodiversità non è soltanto un patrimonio da preservare, ma una **risorsa strategica per l'innovazione scientifica, industriale ed economica**.

La ricchezza di molecole bioattive presenti negli alimenti, nelle piante medicinali e negli organismi naturali offre opportunità concrete per lo sviluppo di nuovi prodotti nutraceutici, alimentari, cosmetici, farmaceutici e per applicazioni in ambito agritech.

In questo contesto, l'Italia dispone di un vantaggio competitivo unico, dato dall'eccezionale biodiversità vegetale, dalla qualità delle sue filiere agroalimentari e dalla presenza di competenze scientifiche diffuse e interdisciplinari. Tuttavia, affinché questo potenziale possa tradursi in impatto reale, è necessario superare la frammentazione tra ricerca, impresa e territori, e

dotarsi di strumenti capaci di accompagnare la valorizzazione della biodiversità lungo tutta la catena del valore.

Il **National Biodiversity Future Center** si inserisce in questa prospettiva come infrastruttura abilitante, in grado di integrare monitoraggio, conservazione e valorizzazione della biodiversità. Il **Gateway NBFC sulle molecole bioattive** rappresenta il punto di sintesi operativa di questa visione: una piattaforma che rende accessibili dati, materiali biologici e competenze, facilitando l'incontro tra ricerca pubblica e sistema produttivo.

Il valore del *Gateway NBFC* risiede nella sua capacità di ridurre il rischio dell'innovazione per imprese e investitori, accelerare il passaggio dalla scoperta scientifica all'applicazione industriale, promuovere modelli di sviluppo sostenibili, responsabili e replicabili, favorire la nascita di nuove filiere e collaborazioni ad alto impatto.

Nel medio-lungo periodo, il *Gateway NBFC* potrà evolvere come **hub nazionale ed europeo** per la valorizzazione delle molecole bioattive, contribuendo al posizionamento dell'Italia come attore di riferimento nella bioeconomia basata sulla biodiversità. In questa traiettoria, sarà fondamentale continuare a investire nella qualità dei dati, nel dialogo con le imprese, nella chiarezza dei modelli di accesso e nella costruzione di partenariati pubblico-privati.

Il presente report si propone quindi come **documento di indirizzo e di lavoro**, pensato per accompagnare una fase di transizione dalla conoscenza all'azione. Le attività descritte rappresentano una base solida su cui costruire ulteriori sviluppi, rafforzare il *Gateway NBFC* e trasformare la biodiversità italiana in un motore di innovazione, competitività e benessere per le generazioni future.

—

Referenze

-
- Agus, A.; Planchais, J.; Sokol, H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6), 716-724.
- Ali, M.; Benfante, V.; Stefano, A.; Yezzi, A.; Di Raimondo, D.; Tuttolomondo, A.; Comelli, A. Anti-Arthritic and Anti-Cancer Activities of Polyphenols: A Review of the Most Recent In Vitro Assays. *Life (Basel)*, 2023, 13(2).
- Ali, M.; Benfante, V.; Di Raimondo, D.; Laudicella, R.; Tuttolomondo, A.; Comelli, A. A Review of Advances in Molecular Imaging of Rheumatoid Arthritis: From In Vitro to Clinic Applications Using Radiolabeled Targeting Vectors with Technetium-99m. *Life (Basel)*, 2024a, 14(6).
- Ali, M.; Benfante, V.; Di Raimondo, D.; Salvaggio, G.; Tuttolomondo, A.; Comelli, A. Recent Developments in Nanoparticle Formulations for Resveratrol Encapsulation as an Anticancer Agent. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024b, 17(1).
- Amiri, B.; Yazdani Tabrizi, M.; Naziri, M.; Moradi, F.; Arzaghi, M.; Archin, I.; Behaein, F.; Bagheri Pour, A.; Ghannadikhosh, P.; Imanparvar, S.; Akhtari Kohneshahri, A.; Sanaye Abbasi, A.; Zerangian, N.; Alijanzadeh, D.; Ghayyem, H.; Azizinezhad, A.; Ahmadpour Youshanlui, M.; Poudineh, M. Neuroprotective effects of flavonoids: endoplasmic reticulum as the target. *Front Neurosci*, 2024, 18, 1348151.
- Bahari, H.; Malekhamadi, M.; Shahraki Jazinaki, M.; Asadi, Z.; Soltaninejad, K.; Golafrouz, H. Effects of Curcumin/Turmeric Supplementation on Lipid Profile in Subjects With Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lipids*, 2026.
- Basirinia, G.; Ali, M.; Comelli, A.; Sperandeo, A.; Piana, S.; Alongi, P.; Longo, C.; Di Raimondo, D.; Tuttolomondo, A.; Benfante, V. Theranostic Approaches for Gastric Cancer: An Overview of In Vitro and In Vivo Investigations. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(19).
- Baur, J.A.; Sinclair, D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(6), 493-506.
- Belli, F.; Bandinelli, F.; Bandinelli, R.; Pagano, M. Red wine antioxidant properties implications in rheumatic diseases: exploring clonal variations in resveratrol and other bioactive compounds. *Clin Exp Rheumatol*, 2025.
- Calder, P.C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(4), 469-484.
- Campo, G.; Pavasini, R.; Biscaglia, S.; Ferri, A.; Andrenacci, E.; Tebaldi, M.; Ferrari, R. Platelet aggregation values in patients with cardiovascular risk factors are reduced by verbascoside treatment. A randomized study. *Pharmacol Res*, 2015, 97, 1-6.
- Cena, H.; Labra, M.; Group, N.C. Biodiversity and planetary health: a call for integrated action. *Lancet*, 2024, 403(10440), 1985-1986.
- Cerri, F.; De Santes, B.; Spena, F.; Salvioni, L.; Forcella, M.; Fusi, P.; Pagliari, S.; Stahl, H.; Galli, P.; Colombo, M.; Giustra, M.; Campone, L. Phytochemical Profiling, Antioxidant Activity, and In Vitro Cytotoxic Potential of Mangrove *Avicennia marina*. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(9).
- Cerri, L.; Parri, S.; Dias, M.C.; Fabiano, A.; Romi, M.; Cai, G.; Cantini, C.; Zambito, Y. Olive Leaf Extracts from Three Italian Olive Cultivars Exposed to Drought Stress Differentially Protect Cells against Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(1).
- Cryan, J.F.; Dinan, T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(10), 701-712.
- D'Archivio, M.; Filesi, C.; Vari, R.; Scazzocchio, B.; Masella, R. Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(4), 1321-1342.
- Dalile, B.; Van Oudenhove, L.; Vervliet, B.; Verbeke, K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8), 461-478.
- Del Rio, D.; Rodriguez-Mateos, A.; Spencer, J.P.; Tognolini, M.; Borges, G.; Crozier, A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(14), 1818-1892.
- Di Donna, L.; De Luca, G.; Mazzotti, F.; Napoli, A.; Salerno, R.; Taverna, D.; Sindona, G. Statin-like principles of bergamot fruit (*Citrus bergamia*): isolation of 3-hydroxymethylglutaryl flavonoid glycosides. *J Nat Prod*, 2009, 72(7), 1352-1354.
- Domingo-Fernandez, D.; Gadiya, Y.; Mubeen, S.; Healey, D.; Norman, B.H.; Colluru, V. Exploring the known chemical space of the plant kingdom: insights into taxonomic patterns, knowledge gaps, and bioactive regions. *J Cheminform*, 2023, 15(1), 107.
- El-Saadony, M.T.; Saad, A.M.; Mohammed, D.M.; Alkafaas, S.S.; Abd El-Mageed, T.A.; Fahmy, M.A.; Ezzat Ahmed, A.; Algopishi, U.B.; Abu-Elsaoud, A.M.; Mosa, W.F.A.; AbuQamar, S.F.; El-Tarabily, K.A. Plant bioactive compounds: extraction, biological activities, immunological, nutritional aspects, food application, and human health benefits — A comprehensive review. *Front Nutr*, 2025, 12, 1659743.

- Fanali, C.; Della Posta, S.; Vilmercati, A.; Dugo, L.; Russo, M.; Petitti, T.; Mondello, L.; de Gara, L. Extraction, Analysis, and Antioxidant Activity Evaluation of Phenolic Compounds in Different Italian Extra-Virgin Olive Oils. *Molecules*, 2018, 23(12).
- Freeman, M.P.; Hibbeln, J.R.; Wisner, K.L.; Davis, J.M.; Mischoulon, D.; Peet, M.; Keck, P.E., Jr.; Marangell, L.B.; Richardson, A.J.; Lake, J.; Stoll, A.L. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(12), 1954-1967.
- Garcia-Lafuente, A.; Guillamon, E.; Villares, A.; Rostagno, M.A.; Martinez, J.A. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm Res*, 2009, 58(9), 537-552.
- Gomez-Guzman, M.; Toral, M.; Romero, M.; Jimenez, R.; Galindo, P.; Sanchez, M.; Zarzuelo, M.J.; Olivares, M.; Galvez, J.; Duarte, J. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(11), 2326-2336.
- Gorzynik-Debicka, M.; Przychodzen, P.; Cappello, F.; Kuban-Jankowska, A.; Marino Gammazza, A.; Knap, N.; Wozniak, M.; Gorska-Ponikowska, M. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3).
- Grosso, G.; Pajak, A.; Marventano, S.; Castellano, S.; Galvano, F.; Bucolo, C.; Drago, F.; Caraci, F. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 2014, 9(5), e96905.
- Hartmann, R.; Meisel, H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food applications. *Curr Opin Biotechnol*, 2007, 18(2), 163-169.
- Khaled, K.; Tsofliou, F.; Hundley, V.; Helmreich, R.; Almilaji, O. Perceived stress and diet quality in women of reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*, 2020, 19(1), 92.
- Koh, A.; De Vadder, F.; Kovatcheva-Datchary, P.; Backhed, F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, 2016, 165(6), 1332-1345.
- Kussmann, M.; Abe Cunha, D.H.; Berciano, S. Bioactive compounds for human and planetary health. *Front Nutr*, 2023, 10, 1193848.
- Lambiase, A.; Spandri, G.; Moukham, H.; Toini, E.; D'Urzo, A.; Zecca, G.; Commisso, M.; Guzzo, F.; Santoro, V.; Piccinelli, A.L.; Calleri, E.; Salerno, S.; Rinaldi, F.; Negri, S.; Santambrogio, C.; Brioschi, M.; Solana-Manrique, C.; Labra, M.; Grassi, F.; Paricio, N.; Tripodi, F.; Coccetti, P. Acteoside exerts neuroprotective effects by preventing alpha-synuclein aggregation and oxidative stress in models of Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, 2026, 23(1), e00825.
- Lee, J.; Paek, S.; Shin, H.; Lee, S.; Moon, B.; Park, J.; Lim, G.; Kim, C.; Heo, Y. Effect of fermented soybean products intake on the overall immune safety and function in mice. *Journal of Veterinary Science*, 2017.
- Lim, H.J.; Park, I.S.; Jeong, S.J.; Ha, G.S.; Yang, H.J.; Jeong, D.Y.; Kim, S.Y.; Jung, C.H. Effects of Cheonggukjang (Fermented Soybean) on the Development of Colitis-Associated Colorectal Cancer in Mice. *Foods*, 2023, 12(2).
- Lopez-Lazaro, M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(1), 31-59.
- Lv, M.; Sun, Q.; Yu, Y.; Bao, J. Nanocurcumin in myocardial infarction therapy: emerging trends and future directions. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12, 1511331.
- Manach, C.; Williamson, G.; Morand, C.; Scalbert, A.; Remesy, C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(1 Suppl), 230S-242S.
- Meng, Q.; Xiao, F.; Jiang, D.; Jiang, W.; Lin, W.; Gan, H.; Ye, T.; Jiang, J.; Lu, L. Recent Progress in Curcumin Extraction, Synthesis, and Applications: A Comprehensive Review. *Foods*, 2026, 15(2).
- Moraes, D.S.; Moreira, D.C.; Andrade, J.M.O.; Santos, S.H.S. Sirtuins, brain and cognition: A review of resveratrol effects. *IBRO Rep*, 2020, 9, 46-51.
- Morando, M.A.; D'Alessandro, V.; Spinello, A.; Sollazzo, M.; Monaca, E.; Sabbatella, R.; Volpe, M.C.; Gervaso, F.; Polini, A.; Mizielinska, S.; Alfano, C. Epigallocatechin-3-gallate binds tandem RNA recognition motifs of TDP-43 and inhibits its aggregation. *Sci Rep*, 2025, 15(1), 17879.
- Moretto, G.; Colombo, R.; Negri, S.; Cena, H.; Vailati, L.; Papetti, A. Italian Biodiversity: A Source of Edible Plant Extracts with Protective Effects Against Advanced Glycation End Product-Related Diseases. *Nutrients*, 2025, 17(6).
- Mocking, R.J.; Harmsen, I.; Assies, J.; Koeter, M.W.; Ruhe, H.G.; Schene, A.H. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(3), e756.
- Morris, C.J.; Purvis, T.E.; Hu, K.; Scheer, F.A. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(10), E1402-1411.
- Petridis, A.; Doll, S.; Nichelmann, L.; Bilger, W.; Mock, H.P. *Arabidopsis thaliana* G2-LIKE FLAVONOID REGULATOR and BRASSINOSTEROID ENHANCED EXPRESSION1 are low-temperature regulators of flavonoid accumulation. *New Phytol*, 2016, 211(3), 912-925.
- Pihlanto, A.; Korhonen, H. Bioactive peptides and proteins. *Adv Food Nutr Res*, 2003, 47, 175-276.

- Puranik, N.; Kumari, M.; Tiwari, S.; Dhakal, T.; Song, M. Resveratrol as a Therapeutic Agent in Alzheimer's Disease: Evidence from Clinical Studies. *Nutrients*, 2025, 17(15).
- Rahi, S.; Sharma, A.; Sah, S.P. The Role of NLRP3 Inflammasomes in Neurological Disorders: Mechanistic Understanding and Phytochemical-Based Therapeutics. *Phytother Res*, 2026.
- Sahin, S.; Sayim, E.; Bilgin, M. Effect of olive leaf extract rich in oleuropein on the quality of virgin olive oil. *J Food Sci Technol*, 2017, 54(6), 1721-1728.
- Scalbert, A.; Johnson, I.T.; Saltmarsh, M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(1 Suppl), 215S-217S.
- Schiller, A.; Saidouni, A.; Mahrous, H.; Elhakim, M.; Elkholy, A. One Health best practices for addressing health threats at the human-animal-environment interface, with focus on the Eastern Mediterranean Region. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2026, 120(3), 192-198.
- Shanaida, M.; Oleshchuk, O.; Gontova, T.; Fira, L.; Beley, N.; Herasymets, I.; Mocherniuk, K.; Lukanyuk, M.; Koshovyi, O.; Raal, A.; Lykhatskyi, P.; Fira, D.; Beley, S.; Bjorklund, G. The Anti-Aging Benefits of Phytoestrogens: Insights and Evidence. *Curr Med Chem*, 2026.
- Spencer, S.J.; Korosi, A.; Laye, S.; Shukitt-Hale, B.; Barrientos, R.M. Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. *NPJ Sci Food*, 2017, 1, 7.
- Tian, L.; Huang, J.; Xu, Y.; Zhao, P.; Li, Y.; Wei, X.; Li, M.; Jiang, S.; Huang, Q.; Xu, Y.; Lu, C.; Ding, J.; Zhou, W.; Gao, X. Dual-functional tea polyphenol-serotonin nanoparticles for integrated inflammation suppression and mucosal repair in inflammatory bowel disease. *Biomaterials*, 2026, 331, 124076.
- Vauzour, D.; Rodriguez-Mateos, A.; Corona, G.; Oruna-Concha, M.J.; Spencer, J.P. Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients*, 2010, 2(11), 1106-1131.
- Yang, H.-J.; Jeong, S.-J.; Ryu, M.; Ha, G.; Jeong, D.-Y.; Park, Y.; Lee, H.; Bae, J. Protective effect of traditional Korean fermented soybean foods (doenjang) on a dextran sulfate sodium-induced colitis mouse model. *Food & Function*, 2022, 13.
- Zhang, Z.; Ding, C.; Xu, H.; Guo, F.; Li, Y.; Zhang, D.; Wang, R. Curcumin for inflammatory bowel disease therapy: advances in mechanisms, clinical applications, and drug delivery. *Arch Pharm Res*, 2025, 48(9-10), 887-918.
- Zou, C.; Jiang, S.; Li, H.; Zhao, K.; Cao, D.; Yang, G. The NLRP3 Inflammasome: Mechanisms of Activation, Regulation, and Therapeutic Opportunities. *MedComm (2020)*, 2026, 7(3), e70660.
-

