

EPIREDOX

Un elevato potenziale antiossidante e DNA-repair grazie a molecole con effettiva biodisponibilità.

Lo stress ossidativo è caratterizzato da uno squilibrio tra le specie pro-ossidanti e anti-ossidanti, portando a danni macromolecolari e interruzione della segnalazione redox e controllo cellulare. È un segno distintivo di varie malattie tra cui la sindrome metabolica, la sindrome da affaticamento cronico, le malattie neurodegenerative, cardiovascolari, infiammatorie e legate all'età. Sono stati considerati diversi difetti mitocondriali che contribuiscono allo sviluppo dello stress ossidativo e noti come i principali mediatori del processo di invecchiamento e delle successive malattie associate all'età. Pertanto, gli antiossidanti mirati ai mitocondri dovrebbero prevenire o rallentare questi processi e prolungare la longevità. Questo daily antioxidant è un complesso contenente vitamine, estratti di erbe naturali e altri nutrienti selezionati appositamente per il benessere della persona. Questo prodotto, grazie alla sua peculiare composizione, è in grado di proteggere le cellule dallo stress ossidativo e dall'azione dei radicali liberi, favorendo anche un'azione DNA-repair e protettiva.

Peculiarità. Tre brevetti di biodisponibilità, per una effettiva azione in vivo.

- **SOD B®** è un concentrato di succo di melone essiccato naturalmente ricco di SuperOxide Dismutase (SOD); non è SOD puro ma contiene anche antiossidanti secondari come glutatione, carotenoidi, coenzima Q10 e vitamine C ed E. E' una pregiata fonte di SOD bioattivo: a concentrazione equivalente, la capacità antiossidante SOD B® è del 6,7% e dell'11,7% più efficiente rispetto rispettivamente al SOD bovino e al SOD da microalghe. La stimolazione dell'espressione di SOD, CAT e GPx consente il ripristino dei livelli ottimali di antiossidanti primari chiave e la successiva correzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione.
- **Rexatrol®** è la forma biodisponibile Phytosome® ottimizzata di resveratrolo, un polifenolo ampiamente noto e attivo comunemente presente nella buccia dell'uva. Il resveratrolo ha mostrato un'attività protettiva contro lo stress ossidativo indotto dai raggi UV e i danni cutanei e si qualifica come ingrediente attivo efficace per contrastare il processo di invecchiamento. Le più importanti azioni del resveratrolo, una volta biodisponibile, sono: antiossidante, anti-infiammatoria, vasoprotettrice, sirtuino-modulante, anti-invecchiamento. Oltre al suo diretto effetto antiossidante, il resveratrolo regola anche l'espressione genica degli enzimi pro-ossidanti e anti-ossidanti; SOD1 e GPX1 sono rafforzati dal resveratrolo in modo concentrazione-dipendente: la soppressione dell'espressione dei geni pro-ossidativi (come la NADPH ossidasi) e l'induzione di enzimi antiossidanti risulta essere infatti una componente importante dell'effetto protettivo antiossidante indotto.
- **OLEASELECT®** è un estratto brevettato di polpa di oliva proveniente da una varietà selezionata di olive italiane, particolarmente ricca di polifenoli. Si ottiene attraverso una procedura di estrazione innovativa utilizzando acqua ed etanolo come unici solventi. Le olive sono una ricca fonte di oltre 30 composti fenolici, che conferiscono all'olio d'oliva il sapore pungente e amaro. I polifenoli della frutta dell'oliva OleaSelect sono particolarmente ricchi di tirosolo flavonoide, idrossitirosolo e verbascosidi: fitoantiossidanti, che proteggono dall'ossidazione.

Tabella

Broccolo es 6000 ppm di sulfirafabi
REXATROL® (<i>Poligonum cuspidatum</i>)

<i>Olea Select® (OleaEuropea)</i>
<i>Superoxidismutasi (superoxide dismutase)</i>
<i>Lycopene</i>
<i>Astaxantina</i>
<i>Vitamina E</i>
<i>Bioperina® (Piper Nigrum)</i>

MODALITA' D'USO: 1 cpr/die, una cpr al giorno, preferibilmente la sera durante la cna. La biodisponibilità migliora se assunto nel corso di un pasto.

Non superare la dose giornaliera consigliata. Gli integratori alimentari non vanno usati come sostituti di una dieta variata ed equilibrata. Se si è in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti prima dell'eventuale uso del prodotto consultare il medico. Tenere fuori dalla portata dei bambini al di sotto dei tre anni di età. Non concepito per l'uso durante la gravidanza o l'allattamento. Conservare in un luogo fresco e asciutto lontano da fonti di calore e luce. La data di scadenza si riferisce al prodotto integro e conservato correttamente.

CONFEZIONE: 30 compresse. Copre un mese di trattamento.

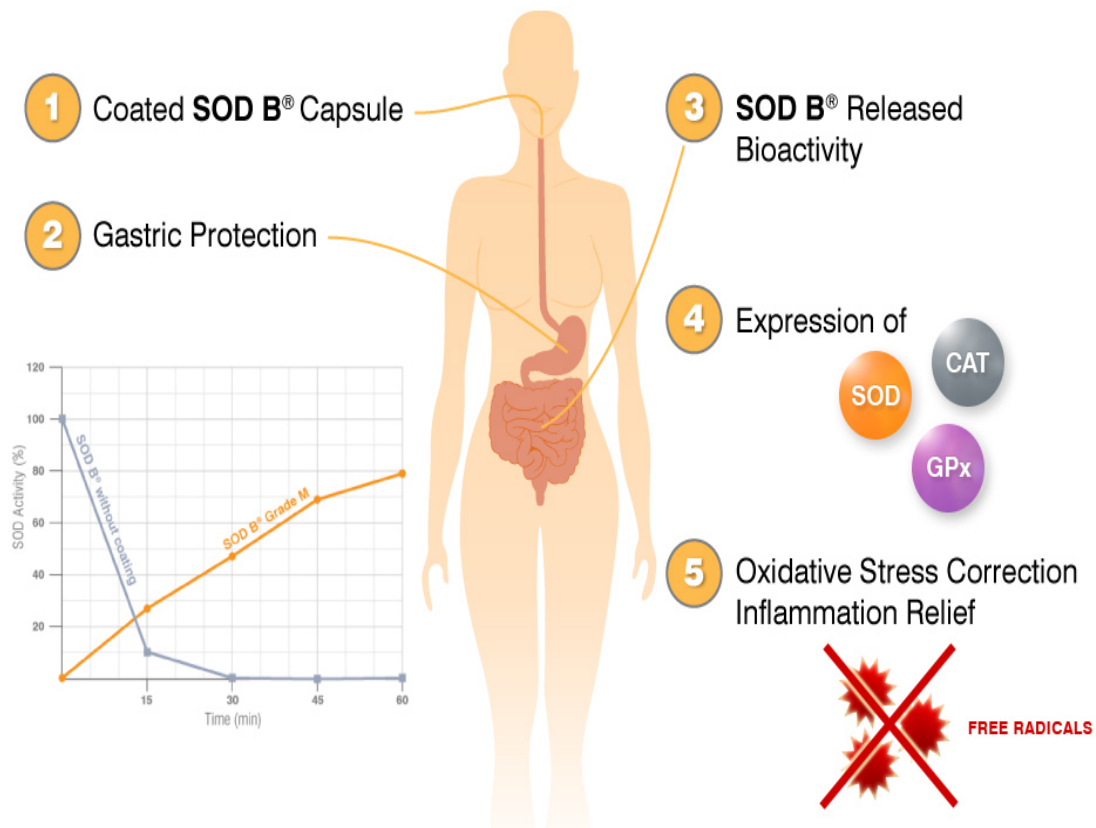
INFORMAZIONI SUI SINGOLI COMPONENTI DI EPIREDOX

Le informazioni riportate non devono in alcun modo sostituire il rapporto diretto tra professionista della salute e paziente. E' pertanto opportuno consultare il proprio medico curante e/o farmacista.
Informazione riservata alla classe medica.

SOD B®

E' un concentrato di succo di melone essiccato naturalmente ricco di SuperOxide Dismutase (SOD), ottenuto da una varietà non melmosa di melone Cantaloup. La SOD rappresenta dall'85 al 90% della capacità antiossidante totale di SOD B®. Come concentrato, SOD B® non è SOD puro, ma contiene anche antiossidanti secondari come glutatione, carotenoidi, coenzima Q10 e vitamine C ed E. SOD B® è stato sviluppato, studiato e prodotto in Francia da Bionov, che ha confermato l'elevata attività SOD fornita da SOD B® dimostrando che questo concentrato di melone attivo mostra la sua più alta attività di eliminazione dei radicali verso gli anioni superossido ($O_2 \cdot^-$). SOD B® ha dimostrato di essere una ottima fonte di SOD bioattivo: a concentrazione equivalente, la capacità antiossidante SOD B® è del 6,7% e dell'11,7% più efficiente rispetto rispettivamente al SOD bovino e al SOD microalghe. A differenza di altri organismi, le piante hanno più forme SOD. SOD B® offre un rapporto unico tra le 3 diverse isoforme SOD esistenti nelle piante: Fe-SOD, Cu, Zn-SOD e Mn-SOD. Ogni isoforma SOD di SOD B® richiede uno specifico co-fattore enzimatico metallico, ha un diverso peso molecolare e consente l'eliminazione dell'anione superossido ($O_2 \cdot^-$) in ogni sito della sua produzione, fornendo una protezione antiossidante completa. Questo rapporto è stato testato in tutti gli studi meccanicistici, animali e clinici.

In conclusione, la presenza diretta di SOD oltre alla stimolazione dell'espressione di SOD, CAT e GPx consente il ripristino dei livelli ottimali di questi antiossidanti primari chiave e la successiva correzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione. Secondo questo meccanismo d'azione, SOD B® porta a benefici per la salute a lungo termine inducendo una riserva di enzimi antiossidanti, che possono essere assunti per prevenire qualsiasi alterazione fisiologica.



REXATROL

E' la forma biodisponibile Phytosome® ottimizzata di resveratrolo, un polifenolo ampiamente noto e attivo comunemente presente nella buccia dell'uva. Il resveratrolo ha mostrato un'attività protettiva contro lo stress ossidativo indotto dai raggi UV e i danni cutanei e si qualifica come ingrediente attivo efficace per contrastare l'aging dell'organismo. Le ragioni che limitano in vivo l'efficacia d'azione del resveratrolo sono: il dosaggio e la sua **biodisponibilità**. La biodisponibilità del resveratrolo è molto bassa, in quanto viene metabolizzato assai velocemente, il brevetto presente garantisce invece una effettiva buona biodisponibilità, incrementata dalla produzione dei succhi gastrici e quindi si consiglia la sua **assunzione durante i pasti**.

Le più importanti azioni del resveratrolo sono: antiossidante, anti-infiammatoria, vasoprotettrice, sirtuino-modulante, anti-invecchiamento. Oltre al suo diretto effetto antiossidante, il resveratrolo regola anche l'espressione genica degli enzimi pro-ossidanti e anti-ossidanti; SOD1 e GPX1 sono rafforzati dal resveratrolo in modo concentrazione-dipendente: la soppressione dell'espressione dei geni pro-ossidativi (come la NADPH ossidasi) e l'induzione di enzimi antiossidanti risulta essere infatti una componente importante dell'effetto protettivo antiossidante indotto. **Come antiossidante ha un'attività superiore a quella di più note molecole, quali la vitamina C ed E, risultando anche più efficace dei flavonoidi, perché agisce anche "a monte" della reazione, rendendo inattivo il rame come catalizzatore, attraverso la chelazione di quest'ultimo.**

Le proprietà antiossidanti del resveratrolo in vivo hanno invece maggiori probabilità di essere attribuibili al suo effetto come regolatore dell'espressione genica. Il resveratrolo induce una downregulation (riduzione/inibizione) della NADPH-ossidasi con conseguente riduzione delle specie reattive dell'ossigeno.

Inoltre, iperstimolando la tetraidrobiopterina-GTP-cicloiddrolasi, aumenta l'espressione di una varietà di enzimi antiossidanti. Parte degli effetti dei geni che regolano del resveratrolo sono mediati dall'attivazione del network delle sirtuine, con benefici anche a livello cardio-vascolare.

Fondamentale il suo ruolo di **“modulatore dell'apoptosi cellulare”**. L'apoptosi cellulare promossa da questo stilbene può infatti risultare mediata da molteplici meccanismi: attivazione dei mitocondri e della cascata delle caspasi; upregulation degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti, delle citochine apoptosi-inducenti e dei relativi recettori; downregulation di proteine di sopravvivenza cellulare, quali survivina, cFLIP, cIAPs XIAP, Bcl-2, Bcl-XL; inibizione della chinasi di sopravvivenza delle cellule (ad esempio, MAPKs, AKT/phosphoinositide 3-chinasi (PI3K), PKC, EGFR chinasi) e di fattori di sopravvivenza della trascrizione (fattore nucleare-kB, AP-1, HIF-1alfa, trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione (STAT3), etc). L'induzione di una di queste vie da parte del resveratrolo porta alla morte cellulare (apoptosi).

Il resveratrolo **regola proteine coinvolte nella sintesi del DNA e del ciclo cellulare**, come p53 e Rb/E2F, cicline, chinasi ciclina-dipendenti (CDKs) e loro inibitori; influenza l'attività dei fattori trascrizionali coinvolti nella proliferazione e nella risposta allo stress, come NF-kB, AP1 e EGR1. Il resveratrolo **promuove anche l'attivazione delle sirtuine**, in sinergia con la melatonina. Il fatto che la melatonina ed il resveratrolo siano presenti in vari alimenti comporta possibili effetti sinergici, suggerendone l'uso abbinato per promuovere salute e longevità. Il resveratrolo induce l'**autofagia** inibendo direttamente la via **mTOR** grazie all'interazione con la tasca ATP-binding di mTOR (vale a dire che entra in diretta concorrenza con l'ATP) [28]. Induce inoltre la morte delle cellule tumorali anche grazie all'inibizione della via mTORC1. Occorre ricordare come il gene TOR e la proteina espressa mTOR siano modulati dai nutrienti e regolino la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule, la sintesi proteica e la trascrizione, agendo come una specie di modulatori centralizzati di svariati segnali metabolici.

OLEASELECT®

E' un estratto brevettato di polpa di oliva proveniente da una varietà selezionata di olive italiane, particolarmente ricca di polifenoli. Si ottiene attraverso una procedura di estrazione innovativa utilizzando acqua ed etanolo come unici solventi. Le olive sono una ricca fonte di oltre 30 composti fenolici, che conferiscono all'olio d'oliva il sapore pungente e amaro. I polifenoli della frutta dell'oliva **OleaSelect sono particolarmente ricchi di tirosolo flavonoide, idrossitirosolo e verbascosidi: fitoantiossidanti**, che proteggono dall'ossidazione.

Appartiene alla categoria degli estratti di piante medicinali per uso farmaceutico e medico, indicati anche per il trattamento del sistema cardiovascolare, gastrointestinale, respiratorio, immunitario ed endocrino e per il trattamento coadiuvante delle malattie virali.

Il **tirosolo** (TYR) assieme all'idrossitirosolo costituisce di fatto uno dei migliori polifenoli antiossidanti capaci di agire come scavenger de radicali liberi e ha la facoltà di intervenire sulle cellule per combattere i naturali processi ossidativi. Ha la capacità di incrementare e stimolare l'efficienza a livello fisico e talvolta viene prescritta per trattare nel migliore dei modi la cosiddetta fatica cronica, l'astenia e tutte le tipologie di stanchezza derivanti da deficit immunitari.

Secondo recenti studi condotti dall'interazione dell'Università di Pisa e dell'Università di Milano, il tirosolo possa influire in maniera positiva sulle cellule con la sua ottima azione antiossidante e possa far diminuire in modo determinante l'insorgenza di processi infiammatori. Altri recenti studi mostrano come il tirosolo (TYR) sia

efficace nel ridurre le inclusioni di α -synucleina nel morbo di Parkinson (PD) e mette in prospettiva il potenziale di TYR, da considerarsi un nutraceutico che prende di mira i fattori causali cardine nel PD.

L'idrossitirosolo è un composto chimico vegetale presente nell'olio di oliva sotto forma del suo estere con l'acido elenolico (oleuropeina). Ha forti proprietà antiossidanti. Insieme con l'oleocantale e l'oleuropeina è ritenuto responsabile delle proprietà benefiche della dieta mediterranea. Insieme queste sostanze costituiscono i cosiddetti "polifenoli da olivo". L'idrossitirosolo e i polifenoli da olivo sono sostanze rientranti nel documento redatto dal Ministero della Salute "Altri nutrienti e altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico". L'Efsa (l'Autorità europea per la sicurezza alimentare) ha approvato l'uso dell'idrossitirosolo/polifenoli da olivo come sostanze in grado proteggere i lipidi presenti nel sangue dagli effetti nocivi dello stress ossidativo.

Il verbascoside ha un'attività antimicrobica, ha anche proprietà anti-infiammatorie. possiede attività immunomodulatori, anti-epatossica ed anche antidolorifica nel dolore neuropatico. I lavori più interessanti sono quelli che evidenziano la capacità del Verbascoside di bloccare l'attività e di ridurre la presenza delle iNOS e COX-2. Verbascoside può prevenire lo stress ossidativo: è stato dimostrato per la prima volta che la concomitante inibizione dell'espressione della iNOS e COX-2 è conseguente ad una riduzione della degradazione di I κ B- α nel citosol con conseguente inattivazione di NF- κ B nel nucleo.

Di recente, l'attività chemiopreventiva dell'olio d'oliva è stata attribuita ai suoi unici composti fenolici rappresentati da alcoli fenolici, idrossitirosolo (3,4-diidrossifeniletanolo: 3,4-DHPEA) e tirosolo (p-idrossifeniletanolo: p-HPEA) e loro secoiridoid derivati 3,4-DHPEA-EA (oleuropeina aglicone), p-HPEA-EA (ligstroside aglycon), 3,4-DHPEA-EDA, p-HPEA-EDA (oleocanthal) e oleuropeina. Diversi studi hanno dimostrato che questi composti sono in grado di inibire la proliferazione e indurre l'apoptosi in diverse linee cellulari tumorali. La maggior parte degli studi sugli animali ha confermato la capacità di questi composti di inibire il processo di carcinogenesi sia nelle fasi di inizio che di promozione / progressione. Tra i cinque studi selezionati, tre hanno mostrato un significativo effetto preventivo sul danno ossidativo al DNA in termini di riduzione dell'8-oxo-7,8-diidro-2'-desossiguanosina nelle urine, nel DNA mitocondrio delle cellule mononucleari e nel DNA linfocitario. Il tutto a conferma anche della sua capacità DNA-repair.

ASTAXANTINA

L'astaxantina è un carotenoide che si posiziona entro le membrane cellulari, grazie alla sua peculiarità biochimica (una struttura polare idrofila ad entrambe le estremità e una zona non polare idrofobica/lipidica nel centro), che le consente anche di passare la barriera emato-encefalica. Ha, tra le numerose proprietà, azione antinfiammatoria e antiossidante e protegge la doppia membrana mitocondriale migliorandone le funzioni e quindi incrementando la capacità del mitocondrio di produrre energia; ha anche un'azione neuroprotettiva.

Fondamentalmente, l'astaxantina è dotata di potere antiossidante: le viene pertanto attribuita la capacità di proteggere le cellule dai danni associati all'ossidazione. Inoltre si ritiene che possa migliorare il funzionamento del sistema immunitario. Ci sono inoltre prove crescenti che l'astaxantina possiede vari benefici per la salute e importanti applicazioni nutraceutiche nel campo della dermatologia: effetti fotoprotettivi, antiossidanti e antinfiammatori. In modelli sperimentali di malattia, l'astaxantina carotenoide ha modulato l'autofagia regolando le vie di segnalazione, tra cui la protein chinasi attivata da AMP (AMPK), l'omologo cellulare del virus del timoma murino akt8 oncogene (Akt) e la proteina chinasi attivata dal mitogeno (MAPK), come la chinasi N-

terminale c-Jun (JNK) e p38. L'astaxantina è quindi anche un promettente agente terapeutico per il miglioramento del processo di autofagia cellulare.

LICOPENE

È un antiossidante naturale della famiglia dei carotenoidi, presente in elevate concentrazioni nel pomodoro maturo. L'assunzione di licopene riduce la perossidazione dei lipidi ed è in grado di attivare geni preposti alla sintesi di enzimi ad azione antiossidante. Inoltre, diversi studi attribuiscono al licopene la capacità di: migliorare la sensibilità all'insulina nel muscolo, nel fegato e nei tessuti adiposi, espletando così un'attività antiglicante e pro-metabolica; migliorare la fluidità della massa sanguigna circolante con benefici a livello cardiovascolare; ridurre l'infiammazione, grazie a una minore biosintesi delle molecole pro-infiammatorie. Il licopene espleta anche un'azione protettiva a livello cutaneo, sia nel contrastare e ridurre la rugosità esteriore, sia nella prevenzione delle neoplasie locali, quali il melanoma e, più in generale del danno cutaneo UV indotto. I carotenoidi così come i loro metaboliti e prodotti di ossidazione migliorano la comunicazione a livello delle porte di giunzione intercellulari (GJC), che sono considerati uno dei meccanismi di prevenzione dal photo-aging. La GJC è infatti deficitaria nell'invecchiamento cutaneo e il ripristino di questa funzione è associato ad una azione anti-aging. **La biodisponibilità del composto** è più elevata nei prodotti trattati termicamente rispetto ai prodotti crudi, grazie alla dissociazione dei complessi proteici in cui è incorporato o per la dispersione degli aggregati cristallini di carotenoidi. Il licopene risulta essere altamente efficace per **alleviare gli effetti tossici di glutammato monosodico** (MSG), grazie all'inibizione della perossidazione lipidica, all'attivazione di modificazioni nell'attività della colinesterasi e alla modulazione di percorsi epigenetici ad azione antiossidante, quali quelli in capo a glutatione S-transferasi (GST), superossido dismutasi (SOD) e catalasi (CAT).

VITAMINA E

La **vitamina E** è ampiamente distribuita in natura e rappresenta una efficace arma contro la lipo-perossidazione delle membrane cellulari, con azione quindi antiossidante e protettiva dell'integrità delle membrane cellulari. È inoltre in grado di bloccare la propagazione delle reazioni ossidative. A tutti gli effetti è scientificamente dimostrato come la vitamina E contribuisca anche alla protezione dei costituenti cellulari dal danno ossidativo a livello della pelle.

SULFO-RAFANO

Il **diindolilmetano (DIM)** ed il suo precursore **l'indolo-3-carbinolo (I3C)** sono principi attivi derivati dalle crucifere (broccoli, cavoli, cavolini di Bruxelles, verza, etc). Si tratta di sostanze naturali derivate dalla degradazione del glucosinolato glucobrassicina. La **glucorafanina** è un glucosinolato che si trova in alte concentrazioni nei broccoli e negli altri membri della famiglia delle brassicacee. Il **sulforafano** è la sua forma attiva, che si ottiene quando la glucorafanina viene metabolizzata dall'enzima mirosinasi, che si libera dalle foglie, quando vengono masticate. Il sulforafano è un isotiocianato naturale, che si trova pertanto nelle verdure crocifere di largo consumo, come broccoli, cavoli e cavoletti di Bruxelles. I germogli di broccoli e cavolfiori sono particolarmente ricchi di glucorafanina. Stimola la produzione di enzimi detossificanti da parte del fegato, nel loro insieme sono inoltre capaci di stimolare i geni antitumorali p21, p27 e p53, con effetto preventivo.

Di per sé il **sulforafano** manifesta una conclamata **azione epigenetica**, essendo in grado di agire, ad esempio, come **inibitore delle istone deacetilasi (HDACi)**, emergendo come agente chemioterapico sia curativo che preventivo. Nel suo insieme ha evidenziato effetti multipli tra cui l'arresto della crescita cellulare, la

differenziazione e l'apoptosi, così come recentemente dimostrato nel caso delle neoplasie della prostata.

Il sulforafano, è un antiossidante e un induttore della fase II di disintossicazione e presenta proprietà antitumorali. Oltre a queste sue proprietà, espleta un ruolo protettivo contro le complicanze vascolari diabetiche. Ci sono infatti prove che l'accumulo di sulforafano esercita effetti benefici sul danno vascolare sia in colture cellulari che in modelli di animali diabetici. Inoltre, si è recentemente scoperto che il sulforafano inibisce in vitro la formazione degli AGE (advanced glycated end-products - prodotti terminali della glicazione), sopprime le reazioni infiammatorie AGE-indotte, riduce l'espressione dei rAGE, i recettori per gli AGE. Questi risultati suggeriscono come il blocco dello stress ossidativo e / o dell'asse AGE-rAGE dal sulforafano possa essere una **nuova strategia terapeutica per prevenire le complicanze vascolari nel diabete. Il trattamento con sulforafano inibisce la telomerasi umana trascrittasi inversa (hTERT)**, la subunità della telomerasi ad attività catalitica. Inoltre, la **down-regolazione dell'espressione hTERT** facilita l'induzione di apoptosi cellulare nelle cellule neoplastiche del cancro al seno umano, aprendo una strada per approcci finalizzati alla prevenzione sulforafano-mediata di questa neoplasia, quindi in qualità di nutraceutico preventivo.

Il sulforafano è inoltre un attivatore del **fattore di trascrizione nucleare eritroide-2 (Nrf2; codificato nell'uomo dal gene NFE2L2)**, che regola l'espressione genica di una grande varietà di enzimi citoprotettivi, antiossidanti e della fase II di disintossicazione, attraverso una sequenza promotrice nota come **elemento di risposta antiossidante (ARE)**. A questo meccanismo è da attribuire parte dell'**azione neuro-protettrice** caratterizzante questa molecola, altra componente è invece data dalla **capacità di stimolare il processo di autofagia**, grazie al quale i neuroni modificano l'omeostasi cellulare, causando l'eliminazione degli aggregati proteici anormali e tossici che promuovono stress e morte cellulare. Pertanto, l'induzione di autofagia da parte del sulforafano è una strategia ragionevole per aiutare i neuroni a cancellare aggregati proteici anormali e sopravvivere.

In conclusione, i **glucosinolati** presenti nelle verdure crucifere, come broccoli, cavoli, cavolini di Bruxelles e cavolfiore, presentano effetti benefici sulla salute generale, anche come potenziali agenti anti-neoplastici, a causa del loro ruolo nella prevenzione dei processi iniziali della carcinogenesi. Il tutto soprattutto grazie all'induzione dei meccanismi di difesa sia antiossidante che disintossicante e dei meccanismi epigenetici alla loro base.

Nota bibliografica in breve

*Galimberti D et al. **La medicina dell'aging e dell'antiaging**. Edra Edizioni 2016;*

*Galimberti D et al. **Nutrigenomica e Epigenetica. Dalla biologia alla clinica**. Edra Edizioni 2017;*

*Carillon J et al. **Superoxide dismutase administration, a potential therapy against oxidative stress related diseases: several routes of supplementation and proposal of an original mechanism of action**. Pharm Res. 2013 Nov;30(11):2718-28.*

*Carillon J et al. **Endogenous antioxidant defense induction by melon superoxide dismutase reduces cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats**. Int J Food Sci Nutr. 2014 Aug;65(5):602-9.*

*Carillon J et al. **Curative diet supplementation with a melon superoxide dismutase reduces adipose tissue in obese hamsters by improving insulin sensitivity**. Mol Nutr Food Res. 2014 Apr;58(4):842-50.*

*Carillon J et al. **Cafeteria diet induces obesity and insulin resistance associated with oxidative stress but not with inflammation: improvement by dietary supplementation with a melon superoxide dismutase**. Free Radic Biol Med. 2013 Dec;65:254-261.*

*Nakajima S et al. **Oral supplementation with melon superoxide dismutase extract promotes antioxidant defences in the brain and prevents stress-induced impairment of spatial memory**. Behav Brain Res. 2009 Jun 8;200(1):15-21.*

Carillon J et al. **Short-term assessment of toxicological aspects, oxidative and inflammatory response to dietary melon superoxide dismutase in rats.** *Food Chem Toxicol.* 2013 May;55:323-8.

Spanier G et al. **Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4).** *J Physiol Pharmacol.* 2009 Oct;60 Suppl 4:111-6.

Shakibaei M et al. **Resveratrol addiction: to die or not to die.** *Mol Nutr Food Res.* 2009 Jan;53(1):115-28.

Signorelli P et al. **Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises.** *J Nutr Biochem.* 2005 Aug;16(8):449-66.

Borra MT et al. **Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol.** *J Biol Chem.* 2005 Apr 29;280(17):17187-95.

Ramis MR et al. **Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases.** *Mech Ageing Dev.* 2015 Mar 27;146-148C:28-41.

Park D et al. **Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition.** *Sci Rep.* 2016 Feb 23;6:21772.

Novelle MG et al. **Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go?** *Ageing Res Rev.* 2015 May;21:1-15.

Sergides C et al. **Bioavailability and safety study of resveratrol 500 mg tablets in healthy male and female volunteers.** *Exp Ther Med.* 2016 Jan;11(1):164-170. Epub 2015 Nov 25.

Karkovic Markovic A et al. **Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and Their Potential Effects on Human Health.** *Molecules.* 2019 May 24;24(10).

Parkinson L et al. **The Health Benefiting Mechanisms of Virgin Olive Oil Phenolic Compounds.** *Molecules.* 2016 Dec 16;21(12). pii: E1734.

Garcia-Moreno JC et al. **Tyrosol, a simple phenol from EVOO, targets multiple pathogenic mechanisms of neurodegeneration in a C. elegans model of Parkinson's disease.** *Neurobiol Aging.* 2019 Oct;82:60-68.

Fabiani R. **Anti-cancer properties of olive oil secoiridoid phenols: a systematic review of in vivo studies.** *Food Funct.* 2016 Oct 12;7(10):4145-4159.

Avilla JG et al. **Mode of action of Buddleja cordata verbascoside against Staphylococcus aureus.** *Journal of Ethnopharmacology, Volume 66, Issue 1, July 1999, Pages 75-78,*

Santoro A et al. **Verminoside- and verbascoside-induced genotoxicity on human lymphocytes: Involvement of PARP-1 and p53 proteins.** *Toxicology Letters, Volume 178, Issue 2, 5 May 2008, Pages 71-76.*

Serrelli G et al. **Biological Relevance of Extra Virgin Olive Oil Polyphenols Metabolites.** *Antioxidants (Basel).* 2018 Nov 22;7(12).

Sevfi D et al. **Verbasoside Attenuates Rac-1 and HIF-1 α Signaling Cascade in Colorectal Cancer Cells.** *Anticancer Agents Med Chem.* 2018;18(15):2149-2155.

Davinelli S, Scapagnini G et al. **Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review.** *Nutrients.* 2018 Apr 22;10(4).

Visioli F et al. **Astaxanthin in cardiovascular health and disease: mechanisms of action, therapeutic merits, and knowledge gaps.** *Food Funct.* 2017 Jan 25;8(1):39-63.

Kim SH et al. **Astaxanthin Modulation of Signaling Pathways That Regulate Autophagy.** *Mar Drugs.* 2019 Sep 23;17(10).

Fakhiri S et al. **Astaxanthin: A mechanistic review on its biological activities and health benefits.** *Pharmacol Res.* 2018 Oct;136:1-20.

Sztretve M et al. **Astaxanthin: A Potential Mitochondrial-Targeted Antioxidant Treatment in Diseases and with Aging.** *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Nov 11;2019:3849692.

Iwamoto T et al. **Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by astaxanthin.** *J Atheroscler Throm* 2000;7:216-222.

Wolf AM et al. **Astaxanthin protects mitochondrial redox state and functional integrity against oxidative stress.** *J Nutr Biochem* 2010;21:381-389.

Okada Y et al. **Bioavailability of astaxanthin in Haematococcus algal extract: the effects of timing of diet and smoking habits.** *Biosci Biotechnol Biochem* 2009;73:1928-1932.

Kidd P. **Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential.** *Altern Med Rev.* 2011 Dec;16(4):355-64.

Lu YP et al. **Neuroprotective effect of astaxanthin on H₂O₂-induced neurotoxicity in vitro and on focal cerebral ischemia in vivo.** *Brain Res.* 2010 Nov

Sadek et al. **Lycopene modulates cholinergic dysfunction, Bcl-2/Bax balance, and antioxidant enzymes gene transcripts in monosodium glutamate (E621) induced neurotoxicity in a rat model.** *Can J Physiol Pharmacol.* 2016 Apr;94(4):394-401.

Muller L et al. **Lycopene and Its Antioxidant Role in the Prevention of Cardiovascular Diseases - A Critical Review.** *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015 Feb 12:0.

Aust O et al. **Lycopene oxidation product enhances gap junctional communication.** *Food Chem Toxicol.* 2003 Oct;41(10):1399-407.

Li D. et al **MicroRNA-let-7f-1 is induced by lycopene and inhibits cell proliferation and triggers apoptosis in prostate cancer.** *Mol Med Rep.* 2016 Mar;13(3):2708-14.

Szaefer H et al. **Modulation of CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 expression by cabbage juices and indoles in human breast cell lines.** *Nutr Cancer.* 2012 Aug;64(6):879-88.

Aggarwal BB et al. **Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives.** *Cell Cycle.* 2005 Sep;4(9):1201-15.

Ganai SA. **Histone deacetylase inhibitor sulforaphane: The phytochemical with vibrant activity against prostate cancer.** *Biomed Pharmacother.* 2016 Jul;81:250-7.

Yamagishi SI et al. **Protective role of sulphoraphane against vascular complications in diabetes.** *Pharm Biol.* 2016 Feb 3:1-11.

Lubecka-Pietruszewska K et al. **Sulforaphane Alone and in Combination with Clofarabine Epigenetically Regulates the Expression of DNA Methylation-Silenced Tumour Suppressor Genes in Human Breast Cancer Cells.** *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2015;8(2):91-101.

Meeran SM et al. **Sulforaphane causes epigenetic repression of hTERT expression in human breast cancer cell lines.** *PLoS One.* 2010 Jul 6;5(7):e11457.

Masci A et al. **Neuroprotective Effect of Brassica oleracea Sprouts Crude Juice in a Cellular Model of Alzheimer's Disease.** *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:781938.

Fujioka N et al. **Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg.** *Mol Nutr Food Res.* 2016 Jun;60(6):1228-38.

Fuentes F et al. **Dietary Glucosinolates Sulforaphane, Phenethyl Isothiocyanate, Indole-3-Carbinol/3,3'-Diindolylmethane: Anti-Oxidative Stress/Inflammation, Nrf2, Epigenetics/Epigenomics and In Vivo Cancer Chemopreventive Efficacy.** *Curr Pharmacol Rep.* 2015 May;1(3):179-196. Epub 2015 Jan 30.