



# Cibo come farmaco naturale nell'era della nutriepigénomica

Alcune molecole bioattive contenute negli alimenti di cui ci nutriamo sono in grado di modulare l'espressione dei nostri geni attraverso meccanismi epigenetici interferendo in tal modo nei processi di cancerogenesi e di senescenza

DOI 10.12910/EAI2016-068

di **Laura Teodori**, ENEA, **Felicia Carotenuto**, Università di Tor Vergata, Ricercatore ospite presso il Centro ENEA Frascati, **Maria Cristina Albertini**, Università di Urbino "Carlo Bo", Dipartimento di Scienze Biomolecolari e **Luigi Campanella**, Università Sapienza di Roma, Dipartimento di Chimica

**F** a che il cibo sia la tua medicina e che la Medicina sia il tuo Cibo (Ippocrate)

Non è passato molto tempo da quando le conoscenze classiche sul metabolismo consideravano l'alimentazione dal punto di vista della trasformazione chimica del cibo in energia e materia. Eppure, da allora, la scienza ha fatto passi da gigante arrivando a capire che l'alimentazione determina un ambiente che, a sua volta, influenza, anzi modella, le attività del genoma e la fisiologia degli organismi viventi. Studi clinici ed epidemiologici, infatti, stanno dimostrando sempre più che stili di vita non sani e soprattutto un'errata alimentazione sono correlati a una maggiore insorgenza e progressione di tumori e altre malattie degenerative. È questo un fenomeno su cui bisogna porre massima attenzione e ne sono ben consapevoli la Commissione Europea e la comunità scientifica internazionale, che stanno orientando molti dei programmi di ricerca in questo senso.

La nutrigenomica e, ancora più recentemente, la nutriepegenomica sono le nuove scienze che studiano la relazione tra le sostanze nutritive e i geni e come i vari geni interagiscono con gli alimenti e le abitudini alimentari modulando per ogni individuo il rischio di insorgenza di patologie. Il termine epigenoma (dal greco "sopra il genoma") si riferisce all'insieme dei meccanismi di regolazione che consentono l'espressione dei geni utili nei diversi tessuti senza modificarne la sequenza. A differenza del genoma, l'epigenoma può essere modificato per mezzo di farmaci, dieta, esposizioni ambientali e diversi stili di vita. Tra questi fattori è stato evidenziato come la nutrizione possa indurre

importanti modifiche epigenetiche con effetti a lungo termine sulla salute e sul rischio di incidenza di alcune patologie, tra le quali le malattie cardiovascolari, il diabete di tipo 2, l'ipertensione, l'obesità, il cancro, e più in generale le malattie associate all'invecchiamento. Studi dimostrano, infatti, che alcuni fattori nutrizionali sono in grado di contrastare la senescenza cellulare [1]. Infatti, gli alimenti contengono molte sostanze che hanno dimostrato la capacità di determinare cambiamenti epigenetici.

Negli ultimi tempi è cresciuto l'interesse sulla comprensione dei meccanismi epigenetici regolati da fattori nutrizionali, in particolare i composti bioattivi di origine vegetale (presenti in frutta, verdura, spezie e legumi), per i quali la capacità di modulare l'espressione genica è stata dimostrata.

Si è visto che le modificazioni epigenetiche avvengono attraverso almeno tre modalità comprendenti la metilazione o de-metilazione del DNA (l'aggiunta o la rimozione di gruppi metili -CH<sub>3</sub> al DNA), le modificazioni chimiche istoniche (gli istoni sono proteine basiche che interagiscono strettamente con il DNA) e l'espressione di microRNA (piccole molecole di RNA non codificante capaci di legarsi agli RNA messaggeri generalmente silenziandoli).

Attraverso questi tre meccanismi di interazione con il genoma, i fattori nutrizionali svolgono un ruolo importante nell'"accensione/spengimento" dei geni, regolando quindi l'espressione genica e influenzando, in primis, la funzione delle nostre cellule e, successivamente, la funzionalità dei nostri organi e il nostro stato di salute.

Ci sono dei componenti della dieta

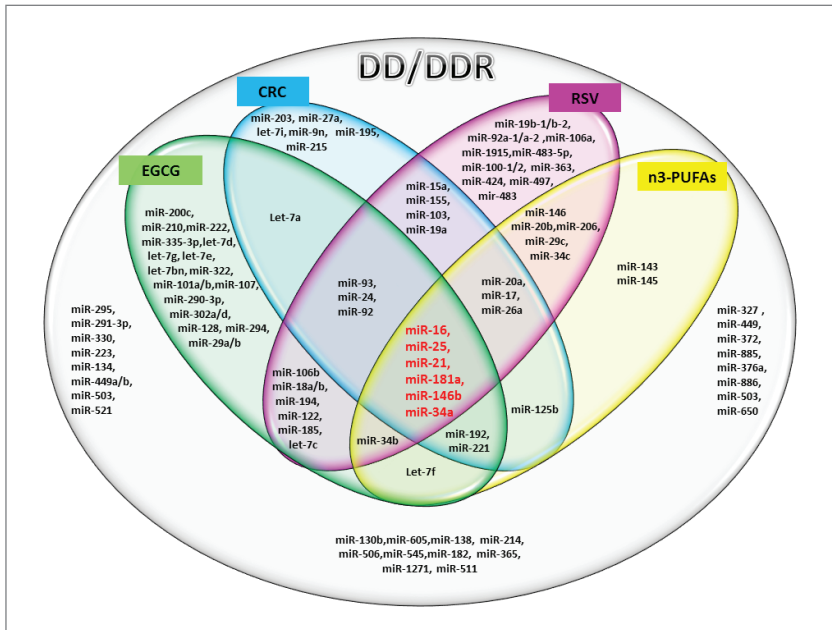
capaci di influenzare direttamente o indirettamente lo stato di metilazione del genoma modulando la trascrizione genica e in particolare i donatori di metili (come la metionina, folato, colina e betaina), che possono trasferire un gruppo metile al DNA e agli istoni.

Anche la disponibilità di alcuni cofattori, come zinco e selenio, di vitamina B6 e B12, essenziali per l'attività di enzimi che partecipano al ciclo del folato, incidono in maniera dose-dipendente sullo stato di metilazione del genoma.

Tra gli acidi grassi a corta catena, l'acido butirrico, prodotto dalla flora batterica in seguito alla ingestione di fibre alimentari, è un inibitore dell'attività dell'istone deacetilasi.

Gli acidi grassi polinsaturi n-3 PUFA, conosciuti anche come omega-3, possono influenzare lo stato di metilazione del DNA, la chimica degli istoni e l'espressione dei microRNA. Queste modifiche chimiche si traducono in benefici effetti sulla salute dell'organismo. Una vasta letteratura scientifica documenta che gli omega-3 prevengono malattie cardiovascolari e muscolari [2,3,4], rallentano la crescita tumorale e sono inversamente correlati con il rischio di disturbi neurologici (es. Alzheimer). Hanno inoltre proprietà anti-infiammatorie e anti-aggreganti, favoriscono la lipolisi e inibiscono la lipogenesi.

Diversi minerali sono legati a cambiamenti nei meccanismi epigenetici che regolano l'espressione genica, come il magnesio, i cui bassi livelli sono associati a numerose condizioni patologiche caratterizzate da uno stato di infiammazione cronica, come l'aterosclerosi, l'ipertensione, l'osteoporosi, il diabete e l'obesità. Il cromo è un altro elemento la cui carenza è stata correlata allo sviluppo



**Fig. 1** Composti bioattivi efficaci nel contrastare l'invecchiamento e il cancro modulando i microRNA coinvolti nella risposta al danno al DNA (DD/DDR)  
 Fonte: [1] Carotenuto et al., 2016, *Int J Mol Sci.* 19;17(5)

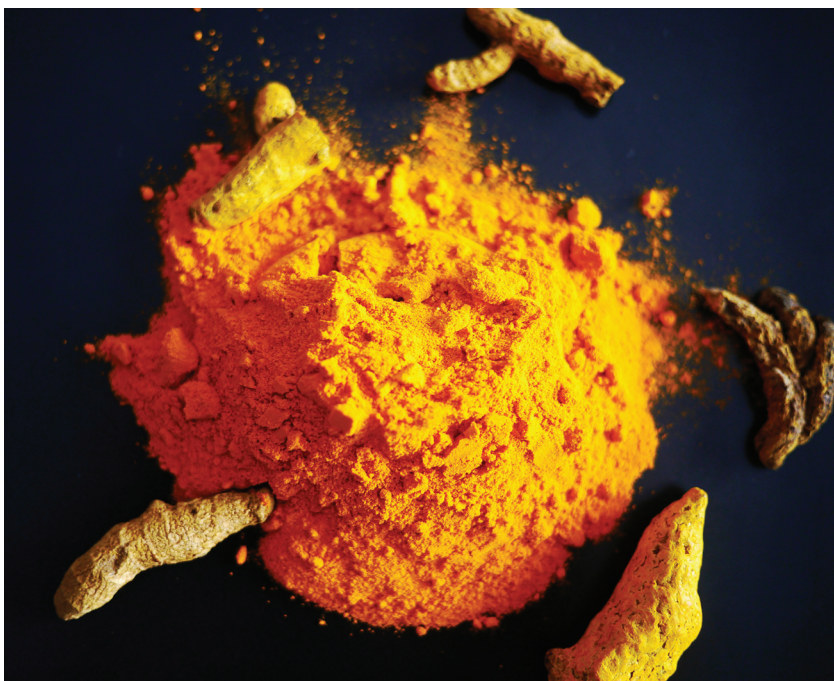
dell'obesità. Il calcio sembra avere un ruolo nella regolazione del peso corporeo. Altri micronutrienti, come vitamina C, vitamina E e carotenoidi, sono in grado di diminuire i livelli circolanti di marcatori infiammatori e ossidativi. La vitamina A (acido retinoico) è in grado di influenzare il ciclo cellulare, la vitamina D esplica oltre ad effetti calcemici, anche effetti che includono l'apoptosi, l'antiangiogenesi, l'antiproliferazione, la pro-differenziazione e l'immunomodulazione cellulare. Numerose ricerche condotte *in vitro* e su modelli animali hanno evidenziato l'efficacia di composti bioattivi di origine vegetale nel trattamento di vari disordini metabolici. Tra questi vi sono la genisteina della soia, la curcumina della curcuma, l'epigallocatechina-3-gallato (EGCG) del tè verde, la quercetina (presente in cipolle, vino), il resveratrolo dell'u-

va, il sulforafano delle piante crucifere, il diallil-disolfuro dell'aglio, il lycopene dei pomodori, la luteolina (presente in carote, finocchio, peperoni e sedano), l'apigenina (presente nelle foglie di sedano e prezzemolo), il garcinolo (*Garcinia indica*), la buteina (*Rhus verniciflua*), l'acido rosmarinico (presente in rosmarino, origano, salvia, etc), l'acido anacardio (oli di guscio di anacardi). Questi composti bioattivi di origine vegetale sono inoltre associati alla capacità di modificare l'espressione di alcuni geni coinvolti nella risposta infiammatoria. Essi inoltre, migliorano i parametri relativi allo stress ossidativo, il profilo lipidico e la sensibilità all'insulina, diminuiscono l'adipogenesi, sono associati a minor rischio di obesità e mostrano effetti positivi nella prevenzione e nel trattamento del cancro [1]. In particolare tè verde, resveratrolo, curcumina e n3-PUFA sembrano

avere una potente azione attraverso i microRNA nel proteggere le cellule dal danno al DNA, considerata la principale causa dell'invecchiamento cellulare e la predisposizione alla trasformazione tumorale [1,5]. Il Diagramma di Venn in figura 1 mostra i microRNA coinvolti nella riparazione del danno al DNA (DD/DDR) e modulati dai composti bioattivi, tè verde (EGCG), curcumina (CRC), resveratrolo (RSV) e acidi grassi omega-3 (n3-PUFAs), in cellule umane. I microRNA in rosso nella figura sono modulati da tutti e quattro i composti e sono fondamentali regolatori della espressione di geni coinvolti nei processi di invecchiamento e tumorigenesi.. In conclusione questi nutrienti, soprattutto PUFA, minerali, vitamine e polifenoli, in futuro potrebbero essere usati come nuovi trattamenti terapeutici personalizzati per combattere e prevenire l'insorgenza di patologie. La ricerca sperimentale ha dimostrato, su modelli di laboratorio costituiti da colture cellulari e su modelli animali, che la nutrizione ha un effetto molto più rilevante di quanto ipotizzato fino ad ora nel modulare alcuni meccanismi cellulari associati ad infiammazione, senescenza e, perfino, carcinogenesi. Sebbene meno numerosi, gli studi clinici sull'uomo hanno anch'essi dimostrato che l'alimentazione è in grado, attraverso la modulazione dell'espressione genica, di interferire sull'insorgenza e decorso della malattia. Ciò che rende tutto il settore dell'epigenetica e, in particolare, della nutrieigenetica così promettente per la cura di alcune malattie, è la possibilità di agire su quanto è alterato attraverso la modulazione dei meccanismi che regolano l'espres-

sione del DNA, piuttosto che agire sul DNA stesso. Il cibo, insomma, può modulare l'espressione dei nostri geni e orientarli in modo da recuperare l'attività corretta che compete loro. Questo settore di ricerca è, tuttavia, appena agli esordi. C'è necessità di aumentare, attraverso la ricerca, le conoscenze di base e la comprensione del ruolo dei nutrienti, o delle componenti bioattive del cibo, nelle alterazioni dei meccanismi epigenetici, dei target cellulari e di altro ancora. Allo stato attuale, infatti, è difficile delineare i precisi effetti dei nutrienti del cibo, o delle componenti bioattive, su ciascuna modifica epigenetica, ed è complicato ricostruire la loro associazione con i processi fisiologici, perché essi interagiscono con geni, altri nutrienti e vari fattori ambientali. Inoltre, ogni fenomeno epigenetico interagisce con altri fenomeni epigenetici, aggiungendo complessità al sistema.

Le ricerche sulla relazione tra ambiente, alimentazione e geni, e sulla possibilità che i cambiamenti epigenetici possano essere trasmessi alla progenie, aprono poi un importante capitolo sull'ereditarietà delle malattie. Non sono, infatti, solo le sequenze scritte nel DNA, sulle quali l'individuo non ha possibilità di intervento, a determinare il rischio di



malattia di figli e nipoti, ma anche l'ambiente in cui si vive e gli stili di vita che si adottano.

Infine, lo sviluppo di biomarcatori/biosensori per delineare le differenze tra i vari regimi alimentari e la variabilità individuale, sarebbe di grandissimo aiuto, anche al fine di stabilire marker predittivi per poter testare l'efficacia di un intervento nutrizionale sull'insorgenza o il decorso di malattie quali il cancro, il declino cognitivo, le alterazioni me-

taboliche ed altre ancora. Se si dovessero confermare i risultati degli studi che identificano nelle modulazioni epigenetiche l'origine di patologie come il cancro o l'attivazione (disattivazione) di importanti fattori della longevità innescati dai nutrienti, ogni individuo avrà una responsabilità in più nel condurre la propria vita in modo sano.

*Per saperne di più:  
laura.teodori @enea.it*

## BIBLIOGRAFIA

1. F. Carotenuto, M.C. Albertini, D. Coletti, A. Vilmercati, L. Campanella, Z. Darzynkiewicz, L. Teodori (2016), "How Diet Intervention via Modulation of DNA Damage Response through MicroRNAs May Have an Effect on Cancer Prevention and Aging, an in Silico Study", *Int J Mol Sci*, 19,17(5)
2. F. Carotenuto, M. Minieri, G. Monego, R. Fiaccavento, A. Bertoni, F. Sinigaglia, A. Vecchini, L. Carosella, P. Di Nardo (2013), "A diet supplemented with ALA-rich flaxseed prevents cardiomyocyte apoptosis by regulating caveolin-3 expression", *Cardiovasc Res*, 100,422-31
3. F. Carotenuto, A. Costa, M.C. Albertini, M.B. Rocchi, A. Rudov, D. Coletti, M. Minieri, P. Di Nardo, L. Teodori (2016), "Dietary Flaxseed Mitigates Impaired Skeletal Muscle Regeneration: in Vivo, in Vitro and in Silico Studies", *Int J Med Sci*, 13,206-19
4. F. Carotenuto, D. Coletti, P. Di Nardo and L. Teodori (2016), "Alpha-linolenic acid reduces TNF-induced apoptosis in C2C12 myoblasts by regulating apoptotic proteins expression", *Eur J Transl Myol*, In Press
5. F. Olivieri, M.C. Albertini, M. Orciani, A. Ceka, M. Cricca, A.D. Procopio, M. Bonafè (2015), "DNA damage response (DDR) and senescence: shuttled inflamma-miRNAs on the stage of inflamm-aging", *Oncotarget*, 6, 35509-21