

PUÒ LA DIETA MODIFICARE L'ESPRESSIONE DEL DNA?

Alcuni composti bioattivi, presenti nella dieta, come acidi grassi polinsaturi, minerali, vitamine e polifenoli, possono indurre modifiche epigenetiche con effetti a lungo termine sulla salute e sul rischio di incidenza di patologie umane, attraverso la metilazione del DNA, modificazioni istoniche ed espressione di microRNA. Questi composti bioattivi potrebbero essere affiancati o in alcuni casi anche sostituire i classici trattamenti terapeutici per combattere e prevenire, in maniera anche personalizzata, l'insorgenza di patologie, quali cancro, diabete, malattie cardiovascolari, e molte altre ancora.



La scoperta delle basi scientifiche attraverso le quali alcune condizioni fisiopatologiche possono essere migliorate con l'alimentazione ha aperto nuove frontiere nella medicina preventiva e nella cura delle cosiddette *Noncommunicable diseases*. In particolare con l'allungamento della vita media, e la relativa perdita di funzioni, e l'incremento di patologie correlate all'età (come la neurodegenerazione, l'atrofia muscolare, etc.), riveste particolare importanza l'approccio nutrizionale. Per esempio il ridotto assorbimento calorico e proteico, la frequenza e la durata dei pasti, l'aumentato consumo della fibra alimentare che migliora la flora batterica intestinale, rallentano i meccanismi cellulari associati all'invecchiamento [1]. Studi di laboratorio su modelli animali hanno dimostrato che specifici interventi nutrizionali promuovono l'allungamento e il miglioramento della qualità della vita [2]. Inoltre, diversi lavori dimostrano come l'esposizione a fattori ambientali e la dieta possano modificare processi fisiologici e patologici attraverso meccanismi epigenetici nell'uomo. È stato evidenziato come la nutrizione possa indurre modifiche epigenetiche con effetti a lungo termine sulla salute e sul rischio di incidenza di patologie, come malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, ipertensione, obesità e cancro. Infatti, gli alimenti contengono molte sostanze che hanno dimostrato la capacità di determinare cambiamenti epigenetici che agiscono sul DNA.

Il termine epigenetica (dal greco "sopra il genoma") si riferisce ai cambiamenti ereditabili ma reversibili nell'espressione genica che non compor-

tano modifiche alla sequenza dei nucleotidi del DNA sottostante. In altre parole l'epigenetica cambia il modo in cui i geni vengono accesi o spenti ma non altera la loro sequenza. Le modifiche chimiche operate dai segnali epigenetici, a carico del DNA o delle regioni che lo circondano, regolano l'accesso dei fattori di trascrizione ai loro siti di legame sul DNA e regolano in modo diretto lo stato di attivazione funzionale dei geni. Le modificazioni epigenetiche sono alla base del normale funzionamento delle nostre cellule e governano la vita dallo sviluppo embrionale fino alla maturazione delle cellule nell'adulto. I segnali epigenetici regolano infatti importanti processi cellulari come il differenziamento, permettendo l'espressione specifica dei geni caratteristici di un certo tipo cellulare in un dato tessuto. Cambiamenti aberranti dell'assetto dei segnali epigenetici sono spesso associati a patologie. Sebbene i segnali epigenetici sono stabili ed ereditabili, possono essere cancellati o modificati in risposta a diversi stimoli, inclusi i fattori ambientali, uno dei più importanti dei quali è la dieta.

Le modificazioni epigenetiche possono avvenire attraverso almeno tre sistemi, comprendenti metilazione del DNA, modificazione degli istoni e influenza dei microRNA [3].

La metilazione del DNA

Questo processo è la modificazione epigenetica più caratterizzata e consiste nell'aggiunta di gruppi metilici (-CH₃) a residui di citosina in specifiche regioni del DNA chiamate isole CpG. Tali regioni sono distribuite nel genoma prevalentemente nelle regioni ripetute pericentromeriche e nelle regioni che regolano la trascrizione dei geni. Mentre in prossimità dei centromeri la metilazione delle CpG concorre a mantenere la struttura centromerica e a donare stabilità al genoma, in prossimità dei promotori genici la metilazione delle isole CpG contribuisce generalmente al silenziamento genico. Al contrario l'ipometilazione di queste regioni porta alla riattivazione della trascrizione genica [4].

Modifiche chimiche a carico degli istoni

Gli istoni sono proteine basiche che interagiscono strettamente con il DNA formando la cosiddetta cromatina, una struttura che si presenta in diversi stati di compattezza a seconda della sua attività: in generale una cromatina aperta è indice di una fase di trascrizione dei geni, mentre una cromatina compatta indica una fase silente. Il rimodellamento della cromatina avviene



attraverso modifiche chimiche delle proteine istoniche che includono l'acetilazione, la metilazione, l'ubiquitinazione, la fosforilazione e la sumoilazione [4]. Tra queste modifiche le più caratterizzate sono l'acetilazione e la metilazione. L'acetilazione degli istoni è associata esclusivamente con stati di cromatina attivi e aperti, mentre la metilazione può attivare o reprimere la trascrizione genica a seconda dei residui di lisina all'estremità N-terminale coinvolti [5].

Espressione di microRNA

I microRNA (miRNA) sono piccole molecole di RNA non codificante a singolo filamento (20-24 nucleotidi) principalmente attivi nella regolazione dell'espressione genica. Funzionano tramite accoppiamento base con sequenze complementari delle molecole di mRNA solitamente con conseguente silenziamento genico tramite repressione traduzionale o degradazione della molecola bersaglio. Un solo miRNA può controllare l'espressione di centinaia di geni. I miRNA sono coinvolti in molti processi, quali il ciclo cellulare, la morte programmata delle cellule, la differenziazione cellulare, lo sviluppo tumorale. L'espressione aberrante dei miRNA è implicata nell'insorgenza di numerose patologie e cambia con l'età [6].

Negli ultimi tempi il mondo scientifico ha mostrato un grande interesse a capire come i meccanismi epigenetici regolati da fattori nutrizionali, in particolare i composti bioattivi di origine vegetale (presenti in frutta, verdura, spezie e legumi), abbiano la capacità di modulare l'espressione genica, attraverso la metilazione del DNA, modificazioni istoniche ed espressione di miRNA.

Ci sono dei componenti della dieta capaci di influenzare direttamente o indirettamente lo stato di metilazione del genoma modulando la trascrizione genica, in particolare i donatori di metili (come 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 questi 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 all'ingestione di fibre alimentari, è un inibitore dell'attività dell'istone deacetilasi.

Invece gli acidi grassi poliinsaturi, n-3 PUFA hanno proprietà anti-infiammatorie e anti-aggreganti, favoriscono la lipolisi, inibiscono la lipogenesi, prevengono malattie cardiovascolari e muscolari [2], rallentano la crescita tumorale, sono inversamente correlati con il rischio di disturbi neurologici (es. Alzheimer).

Diversi minerali sono stati associati 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 aterosclerosi, ipertensione, osteoporosi, diabete e obesità. Il calcio e il cromo sembrano invece avere un effetto epigenetico sulla regolazione del peso corporeo.

Altri micronutrienti, come la vitamina C, la vitamina E e i carotenoidi, sono in grado di diminuire i livelli circolanti di marcatori infiammatori e ossidativi. La vitamina A è in grado di inibire il ciclo cellulare, mentre la vitamina D esplica, oltre ad effetti calcemici, anche effetti che includono l'apoptosi, l'angiogenesi, l'antiproliferazione, la pro-differenziazione e l'immunomodulazione cellulare.

Numerose ricerche condotte *in vitro* e su modelli animali hanno dimostrato l'efficacia di polifenoli e flavonoidi nel trattamento di vari disordini metabolici. Tra questi composti ricordiamo la *genisteina* della soia, la *curcu-*

mina della curcuma, l'*epigallocatechina-3-gallato* (EGCG) del tè verde, la *quercetina* (presente in cipolle, vino), il *resveratrolo* dell'uva, il *sulforafano* delle piante crucifere, il *diallil-disolfuro* dell'aglio, il *licopene* dei pomodori, la *luteolina* (presente in carote, finocchio, peperoni e sedano), l'*apigenina* (presente nelle foglie di sedano e prezzemolo), l'acido rosmarinico (presente in rosmarino, origano, salvia, etc.), l'acido anacardio (oli di guscio di anacardi). I polifenoli e i flavonoidi sono stati associati alla capacità di modificare l'espressione di alcuni geni coinvolti nella risposta infiammatoria, 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 [7].

Inoltre i polifenoli modulano l'espressione dei microRNA con effetto anti-infiammatorio e anti-cancerogeno [8]. Una dieta ricca in acidi grassi PUFA modifica i livelli circolanti di miRNA, riducendo i segnali pro-infiammatori [9]. Infine vitamine e fitoderivati sembrano reprimere l'attività dei miRNA coinvolti nel ciclo cellulare, sopravvivenza, proliferazione, angiogenesi e metastasi [10].

Conclusioni e prospettive

Le recenti ricerche realizzate su modelli cellulari e animali e studi sull'uomo suggeriscono che la nutrizione ha un effetto molto più rilevante di quanto ipotizzato fino ad ora nel modulare alcuni meccanismi cellulari e molecolari associati a infiammazione, invecchiamento, insorgenza e decorso di malattia. Tuttavia i dati fino ad ora disponibili suggeriscono la necessità di ulteriori studi per approfondire l'interazione degli alimenti con i meccanismi cellulari. Infine, lo sviluppo di biomarcatori/biosensori per delineare le differenze tra i vari regimi alimentari e la variabilità individuale sarebbe di grandissimo aiuto 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, alterazioni metaboliche ed altre ancora.

BIBLIOGRAFIA

- [1] L. Fontana *et al.*, *Cell*, 2015, **161**, 106.
- [2] F. Carotenuto *et al.*, *Int. J. Med. Sci.*, 2016, **13**, 206.
- [3] K.S. Bishop *et al.*, *Nutrients*, 2015, **7**, 922.
- [4] M. Daniel *et al.*, *J. Exp. Biol.*, 2015, **218**, 59.
- [5] H. Jang *et al.*, *Clin. Nutr. Res.*, 2014, **3**, 1.
- [6] H.J. Jung *et al.*, *Curr. Genomics*, 2012, **13**, 548.
- [7] F.I. Milagro *et al.*, *Mol. Aspects Med.*, 2013, **34**, 782.
- [8] D. Milenkovic *et al.*, *Free Radic. Biol. Med.*, 2013, **64**, 40.
- [9] F.J. Ortega *et al.*, *J. Nutr. Biochem.*, 2015, **26**, 1095.
- [10] J.D. Palmer *et al.*, *Ageing Res. Rev.*, 2014, **17**, 16.

May Diet Modify DNA Expression?

Nutrients and their bioactive compounds, present in food, such as PUFAs, minerals, vitamins and polyphenols, can induce epigenetic changes with long-term beneficial health effects and prevent the risk of incidence of human disease, through DNA methylation, histone modifications and miRNA expression. These bioactive compounds could be used in combination with and sometimes in alternative to traditional therapy to treat and prevent, even in a personalized manner, the incidence of diseases, such as cancer, diabetes, cardiovascular disease, and many others.