

La Genetica ... sulle tavole di Ustica

di Fabio Caradonna

Quale variabile crescente fa in modo che dei gemelli monozigoti, che notoriamente condividono DNA identico, mostrino, dalla nascita alla vecchiaia, sempre maggiori differenze fra loro?

Si potrebbe intuitivamente rispondere: il tempo e l'ambiente, o meglio il tempo passato a vivere in un diverso ambiente. Ma fino a qualche decennio fa nessun genetista avrebbe mai ammesso che l'interazione fra il DNA e l'ambiente potesse influenzare l'espressione genica anche non mutando il DNA. Una relazione semplice, a due dimensioni, fra genotipo e fenotipo (le informazioni genetiche contenute nel DNA e l'aspetto esteriore di un organismo) era la migliore definizione per gli anni '70 e '80 del secolo scorso: ad ogni genotipo corrisponde uno ed uno solo fenotipo ma così facendo, ritornando al paragone iniziale, non si spiega come due individui a DNA identico possano divergere man mano che trascorrono il loro tempo in ambienti di vita diversi. In realtà deve esistere una terza dimensione, e non può che essere l'ambiente con le sue influenze di vario tipo, a variare in un sistema a 3 assi, il rapporto fra genotipo e fenotipo. Così, dunque, ad ogni segmento di informazione sul DNA (o genoma) possono corrispondere due o più fenotipi e tutto diventa più comprensibile. A ripensarci si aveva già sottomano dagli anni '60 un evidente esempio nel mondo animale ma non si era ancora riusciti a catalogarlo all'interno del complesso panorama di interazioni genoma-ambiente: una tartaruga può nascere femmina o maschio a seconda se l'uovo da cui scaturirà sarà stato esposto al calore del sole, cioè deposto in superficie, oppure esposto ad una temperatura più bassa, cioè deposto in profondità. Uno stesso identico genoma che può dare, a seconda di questa influenza ambientale, un fenotipo sessuale così diverso.

Oggi, infatti, e ormai da circa 15 anni, è oggetto di studio l'Epigenetica, secondo la quale possono esistere modificazioni chimiche ed ereditabili del DNA che non scaturiscono da mutazioni della sua sequenza nucleotidica. Epigeneticamente un genoma può regolare la sua espressione secondo almeno tre grandi meccanismi di cui, il più studiato, è la metilazione del DNA che consiste nell'aggiunta di un gruppo metile in posizione 5 sull'anello pirimidinico della citosina formando la 5-metil-citosina, associata al silenziamento genico. Gli enzimi responsabili di questo processo cellulare sono le DNA Metiltrasferasi (DNMT) che, a questo punto, rivestono un ruolo

assolutamente centrale nell'espressione del genoma in relazione alle influenze dell'ambiente.

Per essere più specifici occorre adeguare il termine ambiente al «livello biologico» di cui si sta parlando. Per una cellula l'ambiente potrebbe essere lo spazio extracellulare, per un organismo potrebbe essere tutto ciò che viene immesso di estraneo: l'immaginario va ad inquinamento atmosferico, veleni ambientali, ma occorre anche considerare che anche terapie mediche e cibo sono sicuramente molecole esterne introitate in maniera ciclica ed addirittura quotidiana nel nostro organismo. Il nostro DNA ci dà le informazioni per digerire o no determinati cibi ma anche può accadere che le molecole contenute nella dieta possono costituire "l'ambiente" che a contatto con i geni di alcune cellule ne influenzano l'espressione non in termini di mutazioni genetiche ma di modificazioni epigenetiche: questo costituisce un circuito a due direzioni, un "cross talk nutrienti-DNA-nutrienti" che dà origine a due scienze moderne, la Nutrigenetica e la Nutrigenomica (Fig. 1), oggi in piena esplosione di interesse nella comunità scientifica.

L'interesse dei laboratori di Nutrigenomica si è concentrata sui fitochimici, composti contenuti in molti vegetali ad uso alimentare. Questi hanno mostrato

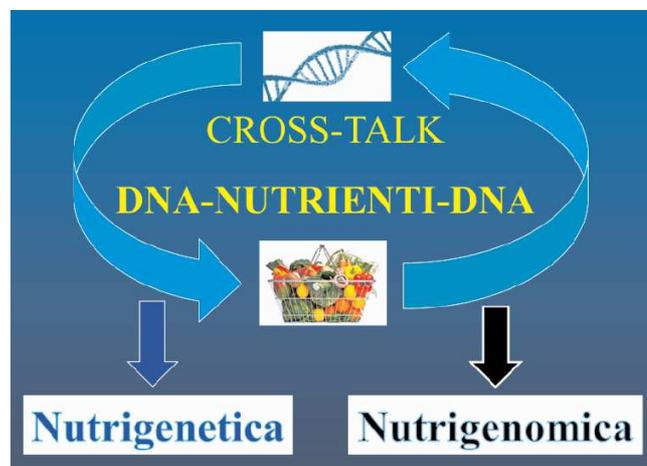


Fig. 1 – C'è una relazione biunivoca fra DNA e cibo. Le scienze che studiano questi processi sono la Nutrigenetica e la Nutrigenomica, entrambe branche della Genetica.



molte proprietà biochimiche benefiche per la salute umana e recentemente sono state studiate anche per le loro proprietà nutrigenomiche suscitando grande entusiasmo specialmente perché, fra le varie, mostravano la capacità di influenzare il ciclo cellulare di cellule tumorali, inducendo la loro apoptosi, cioè la loro morte cellulare programmata. Gli studi sono molto avanti in questa direzione per la genisteina contenuta nei semi di soia, o per l'epigallocatechina 3-gallato contenuto nel tè verde.

Negli ultimi 5-10 anni molto interesse si è concentrato sui cibi endemici della Sicilia e caratteristici anche di Ustica, facenti parte della ormai famosa "Dieta Mediterranea", patrimonio immateriale dell'umanità (Dichiarazione UNESCO del 2010). Vale quindi la pena trattare una breve e non esaustiva antologia di questi studi in cui si inseriscono anche quelli condotti nel laboratorio universitario di cui sono coordinatore.

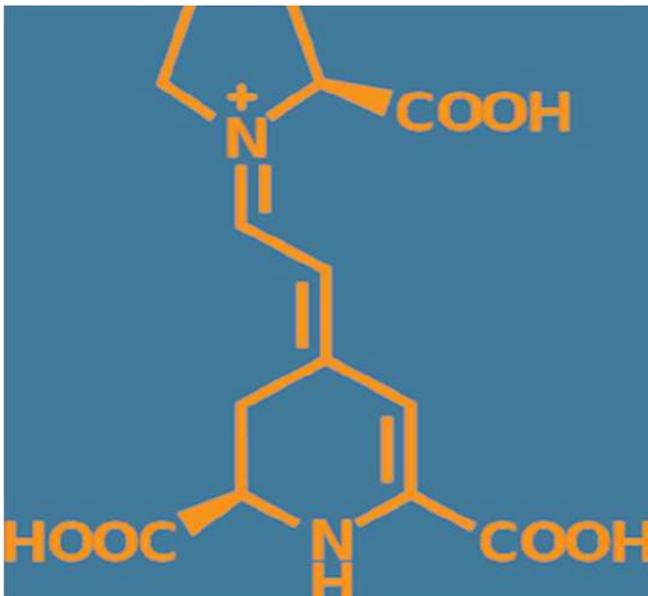
- I capperi promuovono in vitro l'espressione di alcuni geni di adesioni cellulari (ICAM-1, VCAM-1 e ESELECTIN), di geni anti-infiammatori e mostrano effetti anti-aterosclerotici (Calabriso et al., 2016);

ricordiamo che la mancata espressione di alcuni geni di adesione cellulare è caratteristica delle cellule tumorali.

- I fitosteroli contenuti nelle lenticchie promuovono in vitro l'integrità delle membrane cellulari, hanno spiccati effetti cardio-protettivi fungendo da ACE-inibitori, hanno effetti antimicrobici ed antifungini. Inoltre i triterpenoidi contenuti hanno attività anti proliferativa in cellule tumorali di colon in vitro. È interessante sapere che anche un vasto studio in vivo caso-controllo del 2005 ha associato il consumo di lenticchie con riduzione dell'incidenza di cancro al seno (Ganesan and Xu, 2017).

- I vari composti fenolici contenuti nella melanzana agiscono da antiossidanti, antinfiammatori, cardioprotettivi, antiobesità e antidiabetici. Inoltre gli stessi dimostrano anche effetti anti-tumorali in vitro inducendo l'apoptosi in molte cellule tumorali umane, come ad esempio in cellule leucemiche e in cellule tumorali polmonari (Gürbüza et al., 2018).

Fig. 2 - Piante di *Opuntia Ficus Indica* ad Ustica. foto Hotel Clelia



- Multiplo è l'apporto nutrigenomico del fico: le foglie, le radici, i frutti e il lattice della pianta hanno proprietà cardioprotettive fungendo da ACE inibitori. Varie parti della pianta e dei frutti freschi hanno attività antifungine, antielmintiche e anti-carcinogene, queste ultime riportate da un recentissimo articolo (Arvaniti et al., 2019). E' controverso al momento il ritrovamento di queste proprietà anche nei fichi secchi.

- I gelsi, come presagito dal loro colorito rosso intenso, mostrano ampie attività antiossidanti. Più recentemente sono state descritte, per questi frutti, capacità anti-aterosclerotiche, immuno-modulatorie ipolipidemiche, neuroprotettive e anti-iperglicemiche. Inoltre, sono state dimostrate attività antitumorali in vitro sia di un estratto crudo di gelsi ma anche di alcuni semilavorati dolciari a base di gelsi (Qingxia Yuan and Longyan ZhaoJ, 2017).

- L'estratto di aglio riduce la metilazione globale del DNA e l'espressione di DNMT1 in cellule tumorali ovariche epiteliali umane A2780 arrestandone il ciclo cellulare (Xu et al., 2018).

- Un concentrato di olio extra vergine di olive (olio EVO), caposaldo della dieta mediterranea, è un eccellente modulatore epigenetico della metilazione del DNA. Uno studio in vitro ed in vivo su ratti da laboratorio ha dimostrato la riattivazione del gene oncosoppressore CNR1 in cellule tumorali ed in tratti di colon neoplastico trattati con concentrato EVO con conseguente perdita del fenotipo tumorale (Di Francesco et al., 2015).

Il laboratorio di Genetica e Biologia cellulare da me coordinato presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche Chimiche e Farmaceutiche dell'Università di Palermo ha condotto e pubblicato vari studi sugli effetti nutrigenomici della molecola principale componente del frutto di *Opuntia Ficus Indica*, il fico d'india giallo-arancione, ampiamente presente in Sicilia e ad Ustica: l'Indicaxantina (Fig. 2).

Abbiamo dimostrato che questo pigmento betalainico, ha, in vitro, effetti epigenetici e nutrigenomici su cellule di carcinoma di colon, riattivando il gene oncosoppressore P16, uno dei geni "guardiani" del genoma, contribuendo a far cambiare alle cellule il loro fenotipo tumorale verso quello di enterocita-like normale (Naselli et al., 2014). Il vero cambiamento che l'Indicaxantina induce alle cellule tumorali è epigenetico e non genetico: non viene modificata la sequenza primaria del DNA ma la sua metilazione e per questa modifica il gene soppressore di tumore riprende ad esprimersi attenuando fino a far scomparire il fenotipo tumorale. Tramite esperienze in silico (simulazioni al PC) abbiamo anche dimostrato la possibilità che l'Indicaxantina interagisca direttamente con gli enzimi DNMT (Naselli et al., 2015) responsabili della metilazione genomica e puntiforme, il che fa presagire altri interessanti effetti epigenetici ancora da indagare.

Studi preliminari del nostro laboratorio, non ancora pubblicati, hanno infatti proposto ed iniziato a dimostrare, che Indicaxantina agisca epigeneticamente anche sul gene BECN1 inducendo autofagia, altro fenomeno che, secondo alcuni autori, è legato alla riduzione della massa tumorale in vivo.

Il nostro laboratorio si è occupato da 15 anni di effetti epigenetici dell'arsenico, un noto veleno ad alte dosi, purtroppo contaminante obbligato di acque e suoli che a basse dosi è considerato un modulatore epigenetico ed un carcinogeno in quanto, in vitro, demetila il DNA di cellule normali rendendolo simile a quello delle cellule tumorali. Sull'argomento, da 15 anni, il nostro gruppo di ricerca ha pubblicato molti risultati di ricerche fra comunicazioni a congresso e lavori su riviste internazionali ed è stato recentemente invitato ad un congresso internazionale per relazionare su

Molecola dell'Indicaxantina (in basso a sinistra), maggior componente di estratto di fico d'india giallo-arancione (in basso a destra).



Piante di *Opuntia Ficus Indica* sulla costa usticese.

foto Ustिकासape

questi dati. Il tonno “alalunga”, consumato ad Ustica, ha la tendenza ad accumulare arsenico più che le altre specie di tonno. Questo potrebbe essere un dato allarmante ma anche questa volta la Nutrigenomica viene in aiuto. Proprietà epigenetiche in vitro dell’estratto di un noto frutto oleaceo siciliano, sui cui sta studiando il nostro laboratorio con un finanziamento coperto da segreto industriale, sono in grado di bilanciare, in alcune condizioni annullare, il danno epigenetico da arsenico (Fig. 3) sia somministrato alle cellule prima o dopo la dose di arsenico.

Sebbene gli esperimenti in vitro sono abbastanza distanti dal poter avere una conferma in vivo o direttamente su soggetti o pazienti, si può certamente affermare che in alcuni distretti tissutali dell’organismo, quali per esempio, il colon retto, la contemporanea presenza di arsenico e di estratto di frutto oleaceo siciliano può essere un contrasto agli effetti negativi delle basse dosi di arsenico contenuti, ad esempio, nel tonno ala lunga.

La conclusione di questa trattazione è ovvia ed è stata già pronunciata secoli addietro dalla saggezza popolare: variare la dieta assumendo vari cibi, tutti appartenenti alla dieta mediterranea, sicuramente aiuta l’organismo a beneficiare dell’effetto salutistico di alcune molecole in essi contenute anche quando si trovano in associazione ad altre molecole dannose delle quali sono in grado di abbatte o ridurre gli effetti negativi.

La Genetica ha abbandonato da tempo, con l’era genomica e post genomica del secolo attuale, la sua visione riduzionista del secolo scorso ed ha imparato che studiare un genoma senza le relazioni con l’ambiente equivale a vedere in bianco/nero un quadro a colori: se ne conoscono i tratti ma non si apprezzano tutte le sfumature in esso contenute, a volte più importanti: la Nutrigenomica ne è un chiarissimo esempio.

FABIO CARADONNA

L’autore è Ricercatore universitario confermato di Genetica, Docente di Genetica e Citogenetica Umana Università di Palermo.

BIBLIOGRAFIA

- ARVANITI OS, SAMARAS Y, GATIDOU G, THOMAIDIS NS, STASINAKIS AS, *Review on fresh and dried figs: Chemical analysis and occurrence of phytochemical compounds, antioxidant capacity and health effects*, «Food Res Int.» 119:244-267, 2019.
- CALABRISO N, SCODITI E, MASSARO M, PELLEGRINO I, STORELLI C, INGROSSO I, GIOVINAZZO G, CARLUCCIO MA, *Multiple anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties of red wine polyphenolic extracts: differential role of hydroxycinnamic acids, flavonols and stilbenes on endothelial inflammatory gene expression*, «Eur J Nutr.» 55(2):477-489, 2016.
- DI FRANCESCO A, FALCONI A, DI GERMANIO C, MICONI DI

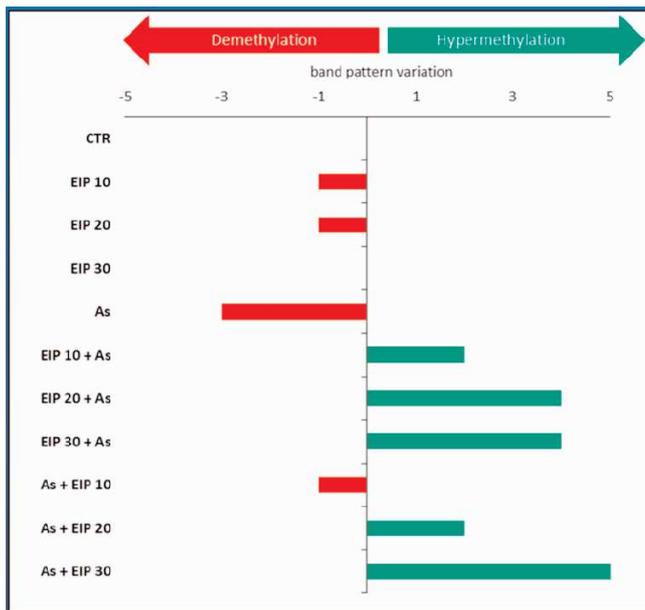


Fig. 3 – Effetto epigenetico dell'estratto idrofilo di un noto frutto oleaceo siciliano (EIP) a 3 concentrazioni compatibili con assunzioni tradizionali della dieta mediterranea. Come è visibile nel grafico, l'effetto DNA-demetilante in rosso dell'arsenico (As) viene ribaltato dalla compresenza dell'estratto di questo frutto oleaceo (in verde) sia somministrato prima che dopo la bassa dose di arsenico. Si rammenta che un DNA demetilato è simile a quello posseduto da cellule tumorali.

- BONAVENTURA MV, COSTA A, CARAMUTA S, DEL CARLO M, COMPAGNONE D, DAINESE E, CIFANI C, MACCARRONE M, D'ADDARIO C, *Extravirgin olive oil up-regulates CB₁ tumor suppressor gene in human colon cancer cells and in rat colon via epigenetic mechanisms.* «J Nutr Biochem» 26(3):250-258, 2015.
- GANESAN KUMAR AND XU BAOJUN, *Polyphenol-Rich Lentils and Their Health Promoting Effects,* «International Journal of Molecular Sciences»:1-23, 2017.
- GÜRBÜZA NERGİZ, ULUIŞIKB SELMAN, FRARYA ANNE, FRARYC AMY, DOĞANLARA SAMİ, *Health benefits and bioactive compounds of eggplant,* «Food Chemistry» 268:602–610, 2018.
- NASELLI, TESORIERE, CARADONNA, BELLAVIA, ATTANZIO, GENTILE, LIVREA, *Anti-proliferative and pro-apoptotic activity of whole extract and isolated indicaxanthin from Opuntia ficus-indica associated with re-activation of the onco-suppressor p16(INK4a) gene in human colorectal carcinoma (Caco-2) cells,* «Biochem Biophys Res Commun.» 18;450(1):652-658, 2014.
- NASELLI, BELSHAW, GENTILE, TUTONE, TESORIERE, LIVREA, CARADONNA, *Phytochemical Indicaxanthin Inhibits Colon Cancer Cell Growth and Affects the DNA Methylation Status by Influencing Epigenetically Modifying Enzyme Expression and Activity,* «J Nutrigenet Nutrigenomics» 8(3):114-127, 2015.
- QINGXIA YUAN AND LONGYAN ZHAOJ, *The Mulberry (Morus alba L.) Fruit: a Review of Characteristic Components and Health Benefits,* «Agric. Food Chem.» 65:10383–10394, 2017.
- XU Y, SU D, ZHU L, ZHANG S, MA S, WU K, YUAN Q, LIN N, *S-allylcysteine suppresses ovarian cancer cell proliferation by DNA methylation through DNMT1,* «J Ovarian Res.» 14;11(1):39, 2018.

