

# Il cibo, ingegneria genetica alla portata di tutti

di Francesco Bottaccioli

Dagli studi sull'alimentazione sta venendo un forte contributo a una migliore comprensione della salute e della malattia. Questi studi, che, inspiegabilmente, ancora non entrano nel curriculum della formazione dei medici, vengono condotti dai settori di punta della ricerca genetica. Sta nascendo una nuova scienza: la genomica nutrizionale.

È ormai chiaro infatti che l'informazione genetica non sta in una cassaforte blindata al riparo dal mondo e non agisce come un programma automatico già scritto. L'espressione genica e quindi il rilascio di determinate informazioni biologiche dipende dalla interazione con l'ambiente. Il cibo è l'ambiente che, almeno tre volte al giorno, mettiamo dentro di noi, a contatto con le cellule e quindi con i nostri geni.

*Blood*, la rivista della Società americana di ematologia, ha recentemente pubblicato uno studio di un gruppo di genetisti del National Cancer Institute sulle relazioni tra alimentazione e linfoma non-Hodgkin, una diffusa forma di tumore che interessa alcuni tipi di cellule immunitarie (linfociti B soprattutto).

Da questo lavoro emerge che una dieta ricca di vitamina B6 e metionina abbassa il rischio di contrarre questo tumore. Ma non in tutti: l'effetto positivo della dieta è riscontrabile solo in un sottogruppo, in persone che presentano determinate caratteristiche genetiche.

Quali sono questi geni e che funzione svolgono? Sono i geni che contengono informazioni per la sintesi di enzimi coinvolti nel metabolismo della metionina, che utilizza alcune vitamine del gruppo B (acido folico, B6 e B12), e che è fondamentale per la produzione dell'energia e per la sintesi del DNA. Alterazioni in questi geni causano la produzione di enzimi a più ridotta efficienza, che, a loro volta, possono rendere instabile il genoma e predisporre la cellula a una trasformazione maligna. Ma, e questo è il punto, il rischio viene corretto da una dieta ricca in vitamine del gruppo B, vitamina B6 in particolare, e in metionina.

Altri studi hanno mostrato una relazione inversa, come si dice, tra una dieta ricca di acido folico e tumori del colon, della mammella e anche del sistema immunitario. Quindi, maggiore è la quantità di verdura assunta (il folico sta nelle foglie, come dice la parola stessa), minore è il rischio di cancro. Anche in questo caso sono coinvolti gli stessi enzimi della ricerca precedente, tra cui uno molto studiato, dal nome terribile: metilene-tetra-idro-folato-reduttasi (MTHFR, in sigla). Le persone con alterazioni nel gene che comanda la sintesi dell'enzima, se mangiano poca verdura e bevono molto alcol (che altera l'acido folico), vanno incontro a rischi più elevati sia riguardo ai tumori sia alle malattie cardiovascolari. Rischi che non solo tornano nella norma, ma che, anzi, possono risultare anche inferiori a quelli che corrono gli altri, quelli col gene giusto, se nella dieta è alto il contenuto di acido folico.

Ma, quanto sono diffuse queste mutazioni genetiche? E, soprattutto, c'è una logica nella loro diffusione, oppure è tutto affidato al caso? Come spieghiamo nell'articolo sotto, c'è una robusta logica di adattamento del genoma all'ambiente. Il 20% dei siciliani presenta la mutazione genetica non favorevole, ma i tassi di mortalità e di malattia non ne risentono. La spiegazione sta nelle reciproche influenze tra alimentazione e geni. Queste ricerche aprono la strada a un nuovo rapporto tra genetica e alimentazione, la quale potrà diventare un mezzo fondamentale per guidare i nostri geni ad esprimersi al meglio. Un'ingegneria genetica senza brevetti e senza Ogm, ma guidata da un sapere che integra scienza e tradizione, biologia molecolare e antropologia, analisi del molto

piccolo, la singola mutazione del DNA, e del grande, del contesto alimentare, storico e culturale in cui si sono forgiati i diversi genomi che compongono la varietà umana.

## Mutazioni genetiche, ambiente e alimentazione

La mutazione attualmente più studiata in genomica nutrizionale è quella relativa al gene per l'enzima MTHFR, collegato all'acido folico. Un piccolo cambiamento in un determinato punto della sequenza di basi che costituisce il DNA, la sostituzione di una Citosina (C) con una Timina (T), comporta che ci saranno persone che, al posto di una coppia di geni "giusti", CC, potranno avere una coppia "discordante" TC (eterozigote, come si dice), oppure completamente diversa, TT. Quest'ultima forma (omozigote mutata) è molto diffusa nel mediterraneo. Studi recenti dicono che in Sicilia quasi il 20 per cento della popolazione presenta la forma TT, mentre quasi il 48% la forma TC. In Francia (Lorena e altre zone dell'est del Paese), la percentuale scende al 14% e al 36%. In Africa occidentale è al minimo: meno dell'1% e circa il 9%. Al contrario, in Messico, la variante TT la si ritrova nel 35% della popolazione, mentre la TC nel 58%. Insomma il cosiddetto omozigote "giusto", CC, nel paese latinoamericano, stando a questa ricerca internazionale coordinata dall'Università di Nancy, sarebbe proprio una rarità. Eppure i Messicani vivono e si riproducono. Anche i Siciliani, nonostante la malasanita e la mafia, non sembrano patire più di altre popolazioni. Come si spiega?

Perché hanno una dieta con un elevato livello di acido folico, che li protegge e che ha consentito agli individui portatori di questa variante genica di vivere e prosperare, anzi, probabilmente, di acquisire un vantaggio selettivo, perché, come accennavo sopra, questa mutazione consentirebbe un vantaggio sia in termini di malattie sia in termini di riduzione di nascite malformate.

È evidente che, se una persona con queste caratteristiche genetiche, adattate al proprio ambiente, verrà trapiantata in un altro ambiente (per esempio a Milano o a Berlino) e si conformerà a quello stile alimentare, il suo genoma avrà più occasioni per diventare disadattativo e quindi produrre malattie con una frequenza e una gravità superiori. (f.b.)

## Regolazione alimentare dell'infiammazione

Un recente simposio, organizzato dalla prestigiosa Columbia University e che ha raccolto i più qualificati studiosi internazionali degli acidi grassi, ha confermato che esistono sufficienti evidenze sul ruolo antinfiammatorio degli acidi grassi polinsaturi della serie omega 3, presenti nelle verdure e nel pesce. Una dieta a basso contenuto di calorie, vegetariana e con pesce è dimostrato che ha positivi effetti su malattie infiammatorie autoimmuni come l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla e la malattia infiammatoria intestinale.

Il controllo dell'infiammazione per via alimentare è poi di grande utilità anche in altre patologie apparentemente diverse, come le demenze, l'Alzheimer in particolare. Sempre gli studiosi convocati dalla Columbia University, le cui conclusioni sono state pubblicate dall'*American Journal of Clinical Nutrition*, ricordano che il consumo di pesce è protettivo verso il declino cognitivo ed è associato a un ridotto rischio di Alzheimer. Anche nell'Alzheimer, infatti, l'infiammazione svolge un ruolo cruciale nella formazione e nella progressione della placca, costituita da ammassi di frammenti proteici e da cellule immunitarie infiltrate in questi depositi che alterano la normale attività cerebrale.

Placca infiammata che ritroviamo anche nelle arterie e che è alla base della aterosclerosi e del conseguente rischio cardio e cerebrovascolare.

Ma che relazione molecolare c'è tra alimentazione e infiammazione? Perché una dieta ricca di carne rossa e formaggi può incrementare l'infiammazione, mentre una dieta ricca di verdura e di pesce può avere un effetto opposto?

Perché i grassi contenuti nei diversi alimenti vanno a comporre la membrana delle nostre cellule, che è costituita da colesterolo e da acidi grassi agganciati a una molecola complessa che si chiama fosfolipide. Se la nostra dieta è ricca di carne rossa e formaggi, anche la membrana delle nostre cellule sarà più ricca di colesterolo e di acidi grassi polinsaturi della serie omega 6: da questi ultimi e in particolare da un acido grasso, che si chiama arachidonico, si formano potenti sostanze infiammatorie, utili se mantenute in un rapporto equilibrato con altre sostanze meno infiammatorie derivate dagli acidi grassi omega 3, pericolosissime se in eccesso.

Secondo alcuni studi, il rapporto giusto tra omega 6 ed omega 3 dovrebbe essere 4 a 1; la membrana delle cellule di un tipico cittadino occidentale di regola presenta un rapporto che è 15 a 1.

Differenza non lieve che potrebbe spiegare la notevole diffusione delle patologie a base infiammatoria nei paesi ricchi.

Ma anche in questo caso è opportuno chiarire che quel rapporto ottimale potrebbe non esserlo per alcune persone, per esempio per bambini e in generale per giovani in crescita. L'elevato consumo di acidi grassi della serie omega 3, infatti, ricordano gli esperti americani, potrebbe avere un effetto nella crescita ritardandola. Perché? Perché l'osso in crescita è stimolato da sostanze infiammatorie. Così, se una persona ha un sistema immunitario che produce con difficoltà una risposta infiammatoria verso i patogeni, potrebbe non essere positiva una dieta troppo squilibrata verso gli omega 3.

Da questi studi emerge quindi che non esiste una dieta valida in assoluto, ma che è necessario ricercare un'alimentazione ritagliata su quella che i medici antichi chiamavano "diatesi" individuale e che oggi potremmo chiamare costituzione genetica. Non per soccombere ai geni, ma per interagire con l'informazione che contengono, con l'obiettivo di guidarla. (*francesco bottaccioli*)

## Quei sensori cellulari che inviano il messaggio dal cibo ai geni

Negli ultimi dieci anni, la ricerca ha identificato una serie di recettori che catturano i messaggi che i costituenti del cibo inviano alla cellula.

Sono recettori per i grassi e per i carboidrati, ma anche per le vitamine, tra cui molto studiati quelli per le vitamine cosiddette liposolubili, la vitamina A e la vitamina D. L'attivazione alimentare di questi recettori attiva gruppi di geni. Per esempio, l'attivazione del recettore per i grassi, in sigla Srebp, influenza l'espressione di circa trenta geni. Geni legati al metabolismo, ma non solo. Per esempio, le decine di recettori cosiddetti nucleari, che cioè trasmettono informazioni al nucleo della cellula dove sono contenuti i geni, attivano sia geni legati al metabolismo sia geni legati all'immunità e alla stabilità della cellula. Molto studiati un gruppo di recettori chiamati PPAR i quali, sollecitati da acidi grassi e colesterolo, attivano geni che controllano il metabolismo dei grassi ma regolano anche geni infiammatori. Questo, per esempio, spiega perché negli obesi s'accompagna sempre un certo grado di infiammazione.

Molto studiata l'azione genetica di un composto del tè verde, dal nome stravagante "epigallocatechina-3-gallato", che blocca i segnali di attivazione dei geni legati alla proliferazione cellulare. Questo spiegherebbe l'efficacia preventiva del tè verde nei confronti del cancro. (**f.b.**)

## Geni, evoluzione e cibo.

La specie umana, nella sua non breve storia evolutiva è passata da un'alimentazione prevalentemente vegetariana, tipica delle scimmie, a una onnivora. La scoperta della carne e in generale dei grassi e delle proteine animali ha, con tutta probabilità, prodotto un balzo in avanti

nell'evoluzione dell'organismo umano e del cervello. Meno di diecimila anni fa, la scoperta dell'agricoltura ha consentito un incremento del numero degli esseri umani anche se a prezzo di un peggioramento della statura e della forza. I cereali erano una fonte abbondante e una riserva possibile in tempi di scarsità di cibo, migliorando la capacità di sopravvivenza anche dei più deboli. Così, soprattutto le popolazioni che si spinsero verso il centro e il nord Europa, in terre fredde e meno fertili di quelle del sud, cominciarono, alcune migliaia di anni fa, a nutrirsi del latte degli animali che allevavano. L'uomo, come tutti gli altri mammiferi, da piccolo produce buone quantità dell'enzima che scinde il lattosio; poi, dopo lo svezzamento, il gene che comanda la sintesi dell'enzima entra in silenzio, causando una difficoltà a metabolizzare lo zucchero del latte con conseguente fermentazione e disturbi gastrointestinali. Ma non in tutti gli adulti l'enzima è carente. In Europa nord occidentale, la carenza riguarda meno del 10% della popolazione, in Asia orientale, invece quasi il 100%. Noi siamo in una posizione intermedia (40-50%), che diventa molto elevata scendendo verso sud, dove il 70% degli italiani presenterebbe una carenza dell'enzima. **(f.b.)**