

Rosita Gabbianelli

# Fondamenti di nutrigenomica e nutrigenetica



laZ

Ebook

**BIOLOGIA** **ZANICHELLI**

Rosita Gabbianelli

# Fondamenti di nutrigenomica e nutrigenetica

## **Se vuoi accedere alle risorse online riservate**

1. Vai su **my.zanichelli.it**
2. Clicca su *Registrati*.
3. Scegli *Studente*.
4. Segui i passaggi richiesti per la registrazione.
5. Riceverai un'email: clicca sul link per completare la registrazione.
6. Cerca il tuo codice di attivazione stampato sull'etichetta in questa pagina.
7. Inseriscilo nella tua area personale su **my.zanichelli.it**

Se hai già effettuato la registrazione, per accedere ai contenuti riservati ti serve solo il codice di attivazione.

#### Diritti riservati

I diritti di pubblicazione, riproduzione, comunicazione, distribuzione, trascrizione, traduzione, noleggio, prestito, esecuzione, elaborazione in qualsiasi forma o opera, di memorizzazione anche digitale e di adattamento totale o parziale su supporti di qualsiasi tipo e con qualsiasi mezzo (comprese le copie digitali e fotostatiche), sono riservati per tutti i paesi. L'acquisto della presente copia dell'opera non implica il trasferimento dei suddetti diritti né le esaurisce.

#### Fotocopie e permessi di riproduzione

Le fotocopie per uso personale (cioè privato e individuale, con esclusione quindi di strumenti di uso collettivo) possono essere effettuate, nei limiti del 15% di ciascun volume, dietro pagamento alla S.I.A.E. del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Tali fotocopie possono essere effettuate negli esercizi commerciali convenzionati S.I.A.E. o con altre modalità indicate da S.I.A.E.

Per le riproduzioni ad uso non personale (ad esempio: professionale, economico, commerciale, strumenti di studio collettivi, come dispense e simili) l'editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre un numero di pagine non superiore al 15% delle pagine del presente volume.

Le richieste vanno inoltrate a:

Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali (CLEARedi),

Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano

e-mail: [autorizzazioni@clearedi.org](mailto:autorizzazioni@clearedi.org) e sito web: [www.clearedi.org](http://www.clearedi.org)

L'autorizzazione non è concessa per un limitato numero di opere di carattere didattico riprodotte nell'elenco che si trova all'indirizzo

[www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi](http://www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi)

L'editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale. La loro fotocopia per i soli esemplari esistenti nelle biblioteche è consentita, anche oltre il limite del 15%, non essendo concorrenziale all'opera. Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'editore, una successiva edizione, né le opere presenti in cataloghi di altri editori o le opere antologiche. Nei contratti di cessione è esclusa, per biblioteche, istituti di istruzione, musei e archivi, la facoltà di cui all'art. 71-ter legge diritto d'autore.

Per permessi di riproduzione, diversi dalle fotocopie, rivolgersi a [ufficiocontratti@zanichelli.it](mailto:ufficiocontratti@zanichelli.it)

#### Licenze per riassunto, citazione e riproduzione parziale a uso didattico con mezzi digitali

La citazione, la riproduzione e il riassunto, se fatti con mezzi digitali, sono consentiti (art. 70 bis legge sul diritto d'autore), limitatamente a brani o parti di opera, a) esclusivamente per finalità illustrative a uso didattico, nei limiti di quanto giustificato dallo scopo non commerciale perseguito. (La finalità illustrativa si consegue con esempi, chiarimenti, commenti, spiegazioni, domande, nel corso di una lezione); b) sotto la responsabilità di un istituto di istruzione, nei suoi locali o in altro luogo o in un ambiente elettronico sicuro, accessibili solo al personale docente di tale istituto e agli alunni o studenti iscritti al corso di studi in cui le parti di opere sono utilizzate; c) a condizione che, per i materiali educativi, non siano disponibili sul mercato licenze volontarie che autorizzano tali usi.

Zanichelli offre al mercato due tipi di licenze di durata limitata all'anno accademico in cui le licenze sono concesse:

A) licenze gratuite per la riproduzione, citazione o riassunto di una parte di opera non superiore al 5%. Non è consentito superare tale limite del 5% attraverso una pluralità di licenze gratuite, B) licenze a pagamento per la riproduzione, citazione, riassunto parziale ma superiore al 5% e comunque inferiore al 40% dell'opera. Per usufruire di tali licenze occorre seguire le istruzioni su

[www.zanichelli.it/licenzeeducative](http://www.zanichelli.it/licenzeeducative)

L'autorizzazione è strettamente riservata all'istituto educativo licenziatario e non è trasferibile in alcun modo e a qualsiasi titolo.

#### Garanzie relative alle risorse digitali

Le risorse digitali di questo volume sono riservate a chi acquista un volume nuovo: vedi anche al sito [www.zanichelli.it/contatti/acquisti-e-recesso](http://www.zanichelli.it/contatti/acquisti-e-recesso) le voci *Informazioni generali su risorse collegate a libri cartacei e Risorse digitali e libri non nuovi*.

Zanichelli garantisce direttamente all'acquirente la piena funzionalità di tali risorse.

In caso di malfunzionamento rivolgersi a [assistenza@zanichelli.it](mailto:assistenza@zanichelli.it)

La garanzia di aggiornamento è limitata alla correzione degli errori e all'eliminazione di malfunzionamenti presenti al momento della creazione dell'opera. Zanichelli garantisce inoltre che le risorse digitali di questo volume sotto il suo controllo saranno accessibili, a partire dall'acquisto, per tutta la durata della normale utilizzazione didattica dell'opera. Passato questo periodo, alcune o tutte le risorse potrebbero non essere più accessibili o disponibili: per maggiori informazioni, leggi [my.zanichelli.it/fuoricatologo](http://my.zanichelli.it/fuoricatologo)

#### Soluzioni degli esercizi e altri svolgimenti di compiti assegnati

Le soluzioni degli esercizi, compresi i passaggi che portano ai risultati e gli altri svolgimenti di compiti assegnati, sono tutelate dalla legge sul diritto d'autore in quanto elaborazioni di esercizi a loro volta considerati opere creative tutelate, e pertanto non possono essere diffuse, comunicate a terzi e/o utilizzate economicamente, se non a fini esclusivi di attività didattica.

#### Diritto di TDM

L'estrazione di dati da questa opera o da parti di essa e le attività connesse non sono consentite, salvi i casi di utilizzazioni libere ammessi dalla legge. L'editore può concedere una licenza.

La richiesta va indirizzata a [tdm@zanichelli.it](mailto:tdm@zanichelli.it)

#### Intelligenza artificiale e copyright

Nessuna parte di questo libro, incluse le espansioni digitali, può essere immessa in sistemi di intelligenza artificiale (siano essi chatbot o piattaforme che utilizzano l'IA per la creazione di materiali didattici o di altro tipo) senza il consenso scritto dell'editore.

*Redazione:* Cristina Benedetti

*Impaginazione:* Garon, Cremona

*Disegni:* Daniele Gianni

*Copertina:*

– *Progetto grafico:* Falcinelli & Co., Roma

– *Immagine di copertina:* © Pogonici/iStockphoto

Prima edizione: maggio 2026

Ristampa: **prima tiratura**

5    4    3    2    1                      2026    2027    2028    2029    2030

Realizzare un libro è un'operazione complessa, che richiede numerosi controlli:

sul testo, sulle immagini e sulle relazioni che si stabiliscono tra essi.

L'esperienza suggerisce che è praticamente impossibile pubblicare un libro privo di errori.

Saremo quindi grati ai lettori che vorranno segnalarceli.

Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo libro scrivere al seguente indirizzo:

Zanichelli editore S.p.A.

Via Irnerio 34

40126 Bologna

fax 051293322

e-mail: [linea\\_universitaria@zanichelli.it](mailto:linea_universitaria@zanichelli.it)

sito web: [www.zanichelli.it](http://www.zanichelli.it)

Prima di effettuare una segnalazione è possibile verificare se questa sia già stata inviata in precedenza, identificando il libro interessato all'interno del nostro catalogo online per l'Università.

Per comunicazioni di tipo commerciale: [universita@zanichelli.it](mailto:universita@zanichelli.it)

Stampa:

per conto di Zanichelli editore S.p.A.

Via Irnerio 34, 40126 Bologna

# INDICE GENERALE

## Prefazione

XI

## CAPITOLO 1

### Le basi molecolari per la comprensione della nutrigenomica e dell'epigenetica

di Rosita Gabbianelli

<b>1.1</b>	Introduzione	1
<b>1.2</b>	La cromatina: istoni + DNA	2
<b>1.3</b>	La struttura del DNA	5
<b>1.4</b>	Il ruolo funzionale del DNA	8
<b>1.5</b>	Il genoma	10
<b>1.6</b>	Telomeri ed effetto di posizione di un gene	11
<b>1.7</b>	Tutto il materiale genetico è codificante?	12
<b>1.8</b>	Il controllo dell'espressione genica negli eucarioti	13
<b>1.9</b>	L'epigenetica	15
<b>1.10</b>	La metilazione del DNA	16
<b>1.11</b>	Le modifiche istoniche	17
<b>1.12</b>	L'interferenza a RNA	19
<b>1.13</b>	I meccanismi di regolazione post-trascrizionali	20
<b>Box 1.1</b>	Il ruolo dei legami deboli in biologia	8
<b>Box 1.2</b>	L'oculatezza del mondo scientifico: la scoperta del DNA	9
<b>Box 1.3</b>	Alleli dominanti e alleli recessivi	12
<b>Box 1.4</b>	Attivazione e spegnimento di proteine nella cellula in seguito all'introduzione di un alimento	14
<b>Box 1.5</b>	Gli orologi epigenetici	18

## CAPITOLO 2

### Nutrigenomica ed epigenetica nutrizionale neonatale

di Rosita Gabbianelli

<b>2.1</b>	Introduzione	21
<b>2.2</b>	I primi 1000 giorni di vita: programmazione della salute dell'età adulta	22
<b>2.2.1</b>	L'impatto sulla metilazione	24
<b>2.2.2</b>	L'impatto sugli altri meccanismi epigenetici	24
<b>2.2.3</b>	Gli effetti della malnutrizione	25

<b>2.3</b>	Peso alla nascita e rischio di obesità	25
<b>2.4</b>	La nutrizione pre- e post-natale: studi preclinici	28
<b>2.5</b>	Dieta ad alto contenuto di grassi e/o zuccheri semplici e impatto sulla prole	29
<b>2.6</b>	Nutrizione materna e impatto sul feto	30
<b>2.7</b>	Nascita via canale vaginale o mediante cesareo? Impatto sul microbiota	30
<b>2.8</b>	L'obesità materna: impatto sul fenotipo e sul microbiota del neonato	31
<b>2.8.1</b>	L'impatto sul fenotipo	31
<b>2.8.2</b>	L'impatto sul microbiota	32
<b>2.9</b>	L'impatto della nutrizione del padre e dei nonni sulla progenie	34
<b>2.10</b>	Allattamento, metilazione del DNA e impatto sul microbiota intestinale	36
<b>2.11</b>	Carenze nutrizionali e impatto sulla salute del neonato	37
<b>2.12</b>	L'impatto dello stress nell'età neonatale	39
<b>2.13</b>	L'esposizione a residui di pesticidi e a metalli nel periodo neonatale	43
<b>2.13.1</b>	L'esposizione ai pesticidi	43
<b>2.13.2</b>	L'esposizione ai metalli	44
<b>2.14</b>	Obesità e ipertensione infantile	48
<b>Box 2.1</b>	La reversibilità epigenetica	23
<b>Box 2.2</b>	L'impatto della carestia olandese sulla prole	26
<b>Box 2.3</b>	L'eredità epigenetica: effetti intergenerazionali e transgenerazionali	35
<b>Box 2.4</b>	Attività fisica e benessere della madre	42
<b>Box 2.5</b>	Gli interferenti endocrini nel periodo neonatale: studi preclinici e di coorte	44
<b>Box 2.6</b>	L'impatto dell'esposizione al fumo e agli inquinanti ambientali nel periodo neonatale	46
<b>Box 2.7</b>	Status socioeconomico e grado di istruzione dei genitori condizionano lo stato di salute di figli/e	47

## CAPITOLO 3

### La nutrigenomica nell'età adulta

di Rosita Gabbianelli

<b>3.1</b>	Introduzione	49
<b>3.2</b>	Obesità viscerale e infiammazione cronica sistemica di basso grado	50
<b>3.3</b>	La risposta nutrigenomica all'assunzione dei grassi alimentari	50
<b>3.3.1</b>	Gli studi preclinici	54
<b>3.3.2</b>	Gli studi clinici	57
<b>3.4</b>	La risposta nutrigenomica all'assunzione delle proteine	60
<b>3.5</b>	La risposta nutrigenomica all'assunzione dei carboidrati	61
<b>3.6</b>	Gli alimenti con proprietà nutrigenomiche salutari	62
<b>3.7</b>	Stress, ipertensione e nutrigenomica	63
<b>3.8</b>	La risposta epigenetica allo stress	68
<b>3.9</b>	Invecchiamento, nutrigenomica e stile di vita	69
<b>3.10</b>	Epigenetica, cancro e nutrigenomica	72
<b>Box 3.1</b>	Il contenuto in acidi grassi negli alimenti di origine animale e vegetale	53
<b>Box 3.2</b>	L'olio extravergine di oliva	53

<b>Box 3.3</b> Verdure e frutta	64
<b>Box 3.4</b> Le Brassicaceae	65
<b>Box 3.5</b> L'avocado	66
<b>Box 3.6</b> La curcuma ( <i>Curcuma longa</i> )	66
<b>Box 3.7</b> I frutti rossi	67
<b>Box 3.8</b> Il fruttosio	67
<b>Box 3.9</b> Restrizione calorica e digiuno intermittente	70

## CAPITOLO 4

### Il microbiota intestinale

di Rosita Gabbianelli

<b>4.1</b> Introduzione	77
<b>4.2</b> Il microbiota: nascita, età e stato di salute	78
<b>4.3</b> Il trapianto del microbiota: evidenze dagli studi preclinici	80
<b>4.4</b> L'interazione tra microbiota intestinale e cervello	86
<b>4.5</b> Il microbiota intestinale nelle persone obese	93
<b>4.6</b> La risposta del microbiota intestinale all'assunzione di proteine, grassi e carboidrati	95
<b>4.7</b> Additivi alimentari e risposta del microbiota intestinale	99
<b>4.8</b> Microbiota e cancro	100
<b>Box 4.1</b> Le fibre alimentari	83
<b>Box 4.2</b> Il trapianto del microbiota umano	84
<b>Box 4.3</b> Xenobiotici e microbiota intestinale	86
<b>Box 4.4</b> Gli acidi grassi a catena corta	87
<b>Box 4.5</b> Aumento della permeabilità intestinale e riduzione del muco	90
<b>Box 4.6</b> Neurodegenerazione parkinsoniana e microbiota intestinale	92
<b>Box 4.7</b> TMA e TMAO	97

## CAPITOLO 5

### Alimenti ultraprocesati e risposte molecolari

di Rosita Gabbianelli

<b>5.1</b> Introduzione	103
<b>5.2</b> Quali cibi sono considerati ultraprocesati?	106
<b>5.3</b> L'impatto sul peso corporeo	109
<b>5.4</b> La risposta glicemica	110
<b>5.5</b> La risposta infiammatoria	115
<b>5.6</b> Il rischio cardiovascolare	117
<b>5.7</b> Le alterazioni della funzione cognitiva	119
<b>5.8</b> Il rischio neoplastico	123
<b>5.9</b> L'impatto sullo sviluppo del tessuto scheletrico	125
<b>5.10</b> L'impatto sulla funzionalità mitocondriale	127

<b>Box 5.1</b>	Il sistema Nutri-Score	104
<b>Box 5.2</b>	Cibi trasformati, non trasformati e ultraprocesati: la classificazione NOVA	107
<b>Box 5.3</b>	Gli alimenti fermentati	109
<b>Box 5.4</b>	Il sale	111
<b>Box 5.5</b>	I prodotti di glicazione (AGE)	128

## CAPITOLO 6

### Le bevande

di Rosita Gabbianelli

<b>6.1</b>	Introduzione	130
<b>6.2</b>	L'acqua	131
<b>6.3</b>	Latte vaccino e bevande vegetali	132
<b>6.4</b>	Il tè	139
<b>6.5</b>	Il caffè	140
<b>6.6</b>	Le tisane	141
<b>6.7</b>	Le bevande a base di frutta	142
<b>6.8</b>	Le bevande caloriche analcoliche	142
<b>6.9</b>	Il vino (alcol)	143
<b>Box 6.1</b>	Gli sfingolipidi del latte	133
<b>Box 6.2</b>	Consumo di latte e crescita	135
<b>Box 6.3</b>	Latte vaccino e allergia	136
<b>Box 6.4</b>	Latte e tumore al seno	137
<b>Box 6.5</b>	Fruttosio nelle bevande ed effetto sulle cellule neoplastiche	143

## CAPITOLO 7

### Variabilità genetica umana e interazioni DNA-nutrienti

di Fabio Caradonna

<b>7.1</b>	Un cambio metodologico per la comprensione della variabilità genetica	146
<b>7.2</b>	Il DNA: l'unica macromolecola che assicura identità e variabilità delle informazioni	146
<b>7.3</b>	L'ambiente come setaccio statistico per la selezione della forma di vita più adattata	148
<b>7.4</b>	I polimorfismi genetici come espressione quali-quantitativa di variabilità genetica	149
<b>7.5</b>	Un esempio di variabilità genetica umana: la famiglia multigenica <i>TAS</i>	149
<b>7.6</b>	Le interazioni gene-gene e geni-stile di vita	152
<b>7.7</b>	QTL ( <i>Quantitative Trait Loci</i> ) e meQTL ( <i>methylation Quantitative Trait Loci</i> )	153
<b>7.8</b>	La nascita della nutrigenetica	155
<b>7.9</b>	Suscettibilità e stati patologici derivanti da profili nutrigenetici e stili di vita	156
<b>Box 7.1</b>	La genetica del gusto: esperienza gustativa per la percezione empirica e fenotipica della variabilità genetica	150

## CAPITOLO 8

### Nutrigenetica applicata e nutrizione di precisione

di Laura Bordoni e Flores Naselli

<b>8.1</b>	L'analisi di alcuni polimorfismi di interesse nutrizionale	158
<b>8.1.1</b>	Il favismo: esempio emblematico di interazione tra genoma e ambiente	159
<b>8.1.2</b>	Il metabolismo del folato: ruolo e variabilità del gene <i>MTHFR</i>	159
<b>8.1.3</b>	La variabilità individuale nel metabolismo della caffeina	161
<b>8.1.4</b>	L'intolleranza al lattosio: dalla predisposizione individuale alle applicazioni cliniche	162
<b>8.1.5</b>	Polimorfismi che regolano metabolismo ed effetti della vitamina D	168
<b>8.1.6</b>	La predisposizione genetica ai disordini correlati al glutine	170
<b>8.2</b>	La nutrigenetica in pratica: potenzialità e limiti	173
<b>8.3</b>	La nutrigenomica applicata: personalizzazione del piano dietetico e monitoraggio della risposta fenotipica	175
<b>8.3.1</b>	Nutrigenomica e personalizzazione del piano dietetico in campo fisiopatologico	175
<b>8.3.2</b>	L'adattamento del piano nutrizionale in base al rischio individuale	178
<b>8.4</b>	Verso la nutrizione di precisione	179
<b>Box 8.1</b>	Le origini storiche della persistenza della lattasi	164
<b>Box 8.2</b>	La sensibilità al glutine non celiaca	172
<b>Box 8.3</b>	Gene <i>CYP2E1</i> e metabolismo dell'alcol	175

## CAPITOLO 9

### Nutrigenetica e nutrigenomica della dieta mediterranea

di Flores Naselli e Fabio Caradonna

<b>9.1</b>	La definizione di dieta mediterranea: mangiare non è solo nutrirsi	183
<b>9.1.1</b>	Origini e principi della dieta mediterranea	183
<b>9.1.2</b>	Componenti fondamentali della dieta mediterranea e benefici per la salute	183
<b>9.1.3</b>	Aspetti culturali e sociali: convivialità, stagionalità, sostenibilità	184
<b>9.1.4</b>	Il riconoscimento UNESCO come patrimonio immateriale dell'umanità	184
<b>9.1.5</b>	L'impatto sulla salute generale e sulla prevenzione di malattie croniche	184
<b>9.2</b>	Molecole bioattive della dieta mediterranea e loro effetti sulla regolazione genica	185
<b>9.2.1</b>	Modulazione epigenetica ed espressione genica	185
<b>9.2.2</b>	Esempi di molecole bioattive	186
<b>9.3</b>	La modulazione del danno al DNA di alcuni fitochimici nella dieta mediterranea	188

## CAPITOLO 10

### Strumenti per comprendere la letteratura scientifica in nutrigenomica

di Laura Bordoni

<b>10.1</b>	Introduzione alla letteratura scientifica	191
10.1.1	Perché è importante per chi opera nell'ambito della salute e della nutrizione	191
10.1.2	Dove si pubblica la scienza: riviste, preprint, linee guida, motori di ricerca e banche dati	193
10.1.3	La gerarchia delle evidenze	193
10.1.4	Focus su nutrizione molecolare e nutrigenomica: tipologie e progettazione degli studi, limiti e potenzialità	196
<b>10.2</b>	Interpretare i risultati e valutare la qualità degli studi	202
10.2.1	Inferenza statistica e interpretazione dei risultati: valore $p$ , intervalli di confidenza, ampiezza dell'effetto e rilevanza clinica	202
10.2.2	Breve guida alla comprensione e interpretazione di GWAS ed EWAS	208
10.2.3	Gli errori sistematici: se non è possibile evitarli, bisogna riconoscerli	213
<b>10.3</b>	Riconoscere e interpretare le evidenze di sintesi	215
10.3.1	Introduzione alle evidenze di sintesi: dai position statement alle linee guida basate sulle evidenze	215
10.3.2	Come leggere una revisione sistematica e una metanalisi	216
10.3.3	Dalle revisioni sistematiche alla produzione di linee guida	220
<b>Box 10.1</b>	Peer review	192
<b>Box 10.2</b>	Causalità, fattori confondenti e causalità inversa	200
<b>Box 10.3</b>	Dimensione del campione e potenza statistica	204
<b>Box 10.4</b>	I limiti delle misure statistiche nell'interpretazione dei dati	207
<b>Box 10.5</b>	I livelli di significatività nei GWAS	212

**Bibliografia** 223

**Glossario e acronimi** 249

**Indice analitico** 255

## Le risorse digitali

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro:

**[universita.zanichelli.it/gabbianelli](http://universita.zanichelli.it/gabbianelli)**

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **[my.zanichelli.it](http://my.zanichelli.it)** inserendo il codice di attivazione personale che si trova sull'etichetta adesiva nella prima pagina del libro.

Dal sito del libro è possibile:

- trovare i link per i **test interattivi di autovalutazione**;
- accedere direttamente alla versione **Ebook**.

Le risorse digitali sono disponibili per chi acquista il libro nuovo.

L'accesso all'Ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

# Prefazione

di Rosita Gabbianelli

*Il sapere offre l'opportunità di scegliere*

Dedico questo libro ai miei genitori,  
con un pensiero particolare a mia madre,  
Francesca Maria, e a mia nonna Rosa.

La nutrigenomica studia l'impatto degli alimenti sul nostro genoma, ossia come i componenti della dieta modulano l'espressione dei nostri geni. Ciò avviene tramite meccanismi complessi che possono, direttamente o indirettamente, attivare specifiche risposte geniche in grado di influenzare il nostro stato di salute o di malattia. Lo studio della nutrigenomica include non solo la valutazione di quali geni vengono "accesi" o "spenti" in seguito all'alimentazione, ma anche i meccanismi alla base della loro accensione e del loro spegnimento. Questi meccanismi comprendono la misura dell'impatto epigenetico degli alimenti, cioè lo studio delle modalità che permettono di modulare l'espressione genica senza variare la sequenza nucleotidica dei geni. Tali meccanismi sono regolati da enzimi sensibili all'ambiente in cui viviamo. L'esposoma, ossia l'insieme di tutti i fattori a cui quotidianamente siamo esposti, comprende anche il cibo, fattore primario di regolazione della risposta epigenetica: come scopriremo durante la lettura di questo libro, è infatti dagli alimenti che otteniamo i substrati necessari per la sintesi dei gruppi funzionali necessari per attivare i meccanismi epigenetici.

La nutrigenomica è una scienza che nasce con l'obiettivo di studiare le risposte molecolari e biochimiche attivate dall'assunzione di cibo. Molte delle conoscenze acquisite con gli studi di nutrigenomica in passato erano state soltanto ipotizzate, ma non avevano ricevuto una valenza scientifica perché non erano ancora state validate sperimentalmente. Si tratta quindi di un'area di ricerca piuttosto giovane, che richiede continui aggiornamenti e scoperte per decifrare le risposte molecolari derivanti dall'assunzione di uno specifico alimento, e l'impatto che ne deriva, anche in relazione al periodo della vita in cui l'alimento è stato assunto, nonché alla capacità di osservare una modifica dell'epigenoma in base al periodo e alla durata di esposizione a uno specifico modulatore epigenetico.

La nutrigenomica, e in particolare l'epigenetica, ci stanno fornendo le basi scientifiche per spiegare se e come si possa programmare la salute in età adulta. Sappiamo che globalmente la durata della vita media è aumentata rispetto al passato, in seguito al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e dell'alimentazione, fattori che hanno determinato anche un aumento di longevità della popolazione. Essa, tuttavia, non è necessariamente associata a un invecchiamento in salute; per questo motivo, tra gli obiettivi della ricerca nell'ambito della nutrigenomica c'è anche quello di comprendere quali fattori legati allo stile di vita possono influenzare la nostra salute.

In questo percorso vedremo come la ricerca scientifica riesca talvolta a fornire strategie di prevenzione mirate. Vari studi mostrano che, a parità di genetica, due gemelli monozigoti che vivano in ambienti diversi, e con stili alimentari differenti, hanno un epigenoma diverso, che influenza l'espressione dei loro geni e di conseguenza il loro stato di salute o malattia.

È quindi possibile programmare la nostra salute? Come e in che misura possiamo farlo? Quali fattori nutrizionali possono contribuire positivamente a mantenerci in salute? In che modo le scelte alimentari che facciamo condizionano il nostro benessere e quello dell'ambiente in cui viviamo? Quali fattori esterni, oltre a una sana alimentazione quotidiana, possono contrastare o interferire sulle risposte epigenetiche? Questo libro di testo si prefigge di rispondere alle domande sopra menzionate tenendo in considerazione quanto la ricerca scientifica ha potuto dimostrare finora.

Molto c'è ancora da fare e si sta facendo, ed è per questo che la lettura di questo testo dovrà sempre essere accompagnata da approfondimento e aggiornamento, attraverso le nuove ricerche scientifiche che verranno pubblicate, nonché con la partecipazione a convegni mirati su questa tematica. È questa la via da percorrere affinché ogni professionista, di ambito medico, biologico, farmaceutico e sanitario in generale, possieda le informazioni corrette e aggiornate e possa, a sua volta, informare la persona assistita.

Allo stato attuale, quanto emerge dalla ricerca scientifica è pressoché di patrimonio esclusivo di ricercatori e ricercatrici e di pochi professionisti e professioniste del settore sanitario, desiderosi di capire come si possano prevenire le maggiori patologie non trasmissibili (per esempio, diabete, malattie metaboliche, cardiovascolari, neurodegenerative e cancro) attraverso una corretta alimentazione. Il principio secondo cui «prevenire è meglio che curare» dovrebbe invece essere l'obiettivo di ogni professionista della salute. Ed ecco che il detto «sei ciò che mangi» trova nella nutrigenomica un fondamento scientifico attraverso gli studi che quotidianamente gruppi di ricerca stanno svolgendo a livello mondiale e che questo libro di testo desidera, seppur nei suoi fondamenti, definire. L'obiettivo di questo libro è quello di porsi come base funzionale per la comprensione della nutrigenomica e del suo efficace ruolo nel mantenimento della nostra salute e in quella delle future generazioni.

Come nascono la ricerca e la divulgazione scientifica nell'ambito della nutrigenomica? Come possiamo aggiornare le competenze nel settore della nutrigenomica? Nel 2000 il NuGO<sup>1</sup>, l'Associazione delle università e degli istituti di ricerca, nata per uno sviluppo congiunto della ricerca nel campo della nutrizione molecolare, della nutrizione personalizzata, della nutrigenomica e della biologia dei sistemi nutrizionali, ha pubblicato una serie di linee guida bioetiche progettate per aiutare a intraprendere ricerche sulla nutrigenomica utilizzando soggetti umani. Dal 2004 il NuGO, in cooperazione con le università e gli istituti di ricerca associati, organizza annualmente un convegno internazionale in cui scienziati e scienziate di tutto in mondo convergono nel presentare le recenti ricerche scientifiche.

Dal 2018 la rivista *Frontiers for Young Minds*<sup>2</sup> pubblica articoli dedicati alle giovani generazioni, scritti da ricercatori e revisionati da adolescenti sotto la supervisione di ricercatori senior, che mirano a informare sulle prove scientifiche in questo ambito.

Nel 2005 è nato un altro network, l'ISNN<sup>3</sup>, l'International Society of Nutrigenetics and Nutrigenomics, che dal 2008 organizza annualmente un convegno internazionale nell'ambito della nutrigenomica e della nutrigenetica. Nel 2016, l'ISNN ha pubblicato la Guida della società internazionale di nutrigenetica/nutrigenomica sulla nutrizione personalizzata.

Nel 2014, dopo anni di didattica e ricerca nell'ambito della Biochimica e della Biologia molecolare, mi rendo conto che c'è la necessità di formare le giovani generazioni nell'ambito della nutrigenomica; decido così di organizzare una scuola internazionale, *l'European summer school on nutrigenomics*<sup>4</sup>, che periodicamente ospita ricercatori e ricercatrici internazionali con l'obiettivo di divulgare le ricerche

scientifiche emergenti nell'ambito della nutrigenomica a un selezionato gruppo di 100 neolaureati, dottorandi e giovani ricercatori. All'*European summer school on nutrigenomics* sono invitati in qualità di relatori e relatrici membri sia del NuGO sia dell'ISNN, oltre a ricercatori e ricercatrici internazionali specializzati nell'ambito dell'epigenetica e della nutrigenomica.

Questo testo è stato suddiviso in 10 capitoli. Nel Capitolo 1 sono spiegate le basi molecolari necessarie alla comprensione della nutrigenomica e dell'epigenetica, utili a capire come la nutrigenomica e l'epigenetica modulano l'espressione genica; nel Capitolo 2 sono descritte la nutrigenomica e l'epigenetica in età neonatale mentre il Capitolo 3 è dedicato alla nutrigenomica in età adulta.

Nel corso di questi primi tre capitoli si approfondisce come la nutrizione nel primo periodo della nostra vita possa influenzare lo stato di salute dell'età adulta, modulando il fenotipo. Sono inoltre descritte alcune strategie che possono essere adottate per il mantenimento dello stato di salute, sulla base delle prove scientifiche emergenti. La trattazione comprende, inoltre, studi relativi all'impatto dell'alimentazione sull'epigenoma in età fertile nonché sull'eredità epigenetica, cioè come l'assunzione di cibo dei genitori e dei nonni possa influenzare la salute delle generazioni future.

Nel Capitolo 4, dedicato al microbiota intestinale, emerge la relazione tra stile di vita, alimentazione e composizione dei batteri dell'intestino, con un approfondimento sul ruolo dei metaboliti prodotti dal microbiota nella regolazione delle risposte dei nostri geni e sull'epigenoma. Il Capitolo 5 illustra le prove scientifiche relative al consumo di alimenti ultraprocesati e il loro impatto sulla salute. Il Capitolo 6 descrive l'impatto nutrigenomico delle bevande salutari.

I Capitoli 7 e 8 sono dedicati alla nutrigenetica, ossia lo studio delle risposte individuali a uno specifico alimento: la variabilità genetica nella specie umana e le interazioni tra DNA e nutrienti (Capitolo 7); la nutrigenetica applicata e la nutrizione di precisione (Capitolo 8).

Un approfondimento sulla nutrigenetica e nutrigenomica della dieta mediterranea è presente nel Capitolo 9. Considerando la necessità di un continuo aggiornamento da fonti attendibili e le fakenews relative alla nutrizione che si trovano nel web, questo testo si conclude con un capitolo dedicato alle corrette fonti di informazione e a come interpretare la letteratura scientifica in materia di nutrigenomica e nutrigenetica (Capitolo 10).

Questo libro include strumenti di verifica della preparazione (test interattivi disponibili online), nonché la possibilità di approfondire le tematiche trattate grazie a una bibliografia e sitografia di riferimento.

#### **Link web utili per l'approfondimento nell'ambito della nutrigenomica**

- PubMed: [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)
- <sup>1</sup> NuGO: [www.nugo.org](http://www.nugo.org)
- <sup>2</sup> ISNN: [www.nutritionandgenetics.org](http://www.nutritionandgenetics.org)
- <sup>3</sup> Frontiers for Young Minds: [kids.frontiersin.org](http://kids.frontiersin.org)
- <sup>4</sup> European summer school on nutrigenomics: [nutrigenomics.unicam.it](http://nutrigenomics.unicam.it)

# CAPITOLO 1

## Le basi molecolari per la comprensione della nutrigenomica e dell'epigenetica

di Rosita Gabbianelli

1.1	Introduzione	1	1.11	Le modifiche istoniche	17
1.2	La cromatina: istoni + DNA	2	1.12	L'interferenza a RNA	19
1.3	La struttura del DNA	5	1.13	I meccanismi di regolazione post-trascrizionali	20
1.4	Il ruolo funzionale del DNA	8	Box 1.1	Il ruolo dei legami deboli in biologia	8
1.5	Il genoma	10	Box 1.2	L'oculatezza del mondo scientifico: la scoperta del DNA	9
1.6	Telomeri ed effetto di posizione di un gene	11	Box 1.3	Alleli dominanti e alleli recessivi	12
1.7	Tutto il materiale genetico è codificante?	12	Box 1.4	Attivazione e spegnimento di proteine nella cellula in seguito all'introduzione di un alimento	14
1.8	Il controllo dell'espressione genica negli eucarioti	13	Box 1.5	Gli orologi epigenetici	18
1.9	L'epigenetica	15			
1.10	La metilazione del DNA	16			

### CONCETTI CHIAVE

- La nutrigenomica studia l'impatto dei componenti della dieta sull'espressione genica e sull'epigenoma
- L'espressione genica comprende il processo di trascrizione di un gene e i meccanismi alla base della sua regolazione
- L'epigenetica studia i meccanismi ereditabili responsabili della diversità fenotipica
- I meccanismi epigenetici regolano l'espressione genica senza alterare la sequenza nucleotidica
- La memoria epigenetica permette il mantenimento del differenziamento cellulare

### 1.1 Introduzione

Il primo obiettivo di questo libro è far comprendere i meccanismi genetici ed epigenetici che vengono attivati negli esseri umani in seguito all'introduzione di cibo, per poter cogliere il significato molecolare alla base della ricerca nel campo della nutrigenomica e applicarlo ai vari contesti quotidiani in cui un alimento viene assunto.

Partiamo con il definire la **nutrigenomica** e che cosa studia: la nutrigenomica valuta le risposte geniche conseguenti all'introduzione del

cibo, cioè quali geni vengono espressi (ossia trascritti in mRNA) e poi tradotti in proteina, e come i componenti della dieta e i suoi metaboliti possono modulare l'epigenoma, cioè l'insieme delle modifiche **epigenetiche** (la presenza del prefisso *epi-* indica "sopra" la genetica) che possono regolare l'espressione genica senza variare la sequenza nucleotidica.

Quale risposta nutrigenomica si stimola quando si mangia un piatto di pasta? Si attiva una cascata di eventi:

1. in seguito al processo di digestione e al successivo assorbimento dei metaboliti prodotti dai macro- e dai micronutrienti contenuti nell'alimento, la liberazione di glucosio (metabolita primario) porta a un aumento della glicemia;
2. l'aumento della glicemia determina la liberazione di insulina da parte del pancreas; parallelamente, si innescano delle risposte molecolari che portano all'attivazione di geni che promuovono la sintesi di altre molecole di insulina (sotto forma di pro-insulina). La pro-insulina viene accumulata nelle isole di Langerhans del pancreas, affinché l'insulina possa essere sempre disponibile per le stimolazioni successive indotte dall'assunzione di altro cibo;

- una volta che il pancreas ha liberato l'insulina, il glucosio viene trasportato all'interno della cellula dove viene ossidato a piruvato mediante la glicolisi;
- la glicolisi di una molecola di glucosio libera energia sotto forma di ATP (due molecole) e di molecole riducenti e trasportatori di elettroni, come il NADH (due molecole);
- il piruvato prodotto può essere convertito dal complesso della piruvato deidrogenasi in acetil-CoA, che entra nel ciclo di Krebs insieme all'ossalacetato per essere metabolizzato e fornire altre molecole di ATP e di NADH. Queste ultime vengono usate per produrre molte molecole di ATP (30/32 molecole da una molecola di glucosio) durante la fosforilazione ossidativa a livello dei mitocondri.

In questo contesto, la produzione di **acetil-CoA** è di fondamentale importanza non solo dal punto di vista energetico, ma anche perché è uno dei **gruppi funzionali** utili per il mantenimento delle risposte epigenetiche a livello degli istoni. Che cosa sono gli istoni e perché è così importante la

produzione di acetil-CoA per la regolazione della risposta genica?

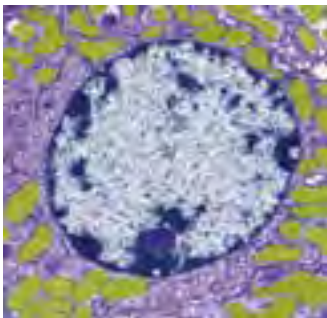
## 1.2 La cromatina: istoni + DNA

Gli **istoni** sono proteine filogeneticamente conservate negli eucarioti che si assemblano con il DNA (acido deossiribonucleico), formando la **cromatina** presente nel nucleo della cellula. L'associazione DNA-istoni è di fondamentale importanza per due aspetti:

- il DNA è lungo circa 2 metri e, nello stato condensato, riesce a essere contenuto nel nucleo cellulare, che ha un diametro medio di 5–20  $\mu\text{m}$ ;
- il DNA non impacchettato nella cromatina è soggetto a processi di trascrizione e/o replicazione non controllata che sono incompatibili con la vita.

Per questi motivi, il DNA e gli istoni sono associati nella cromatina, che può assumere stati di condensazione diversa: l'**euromatina**, non condensata, e l'**eterocromatina**, condensata (**Figura 1.1**).

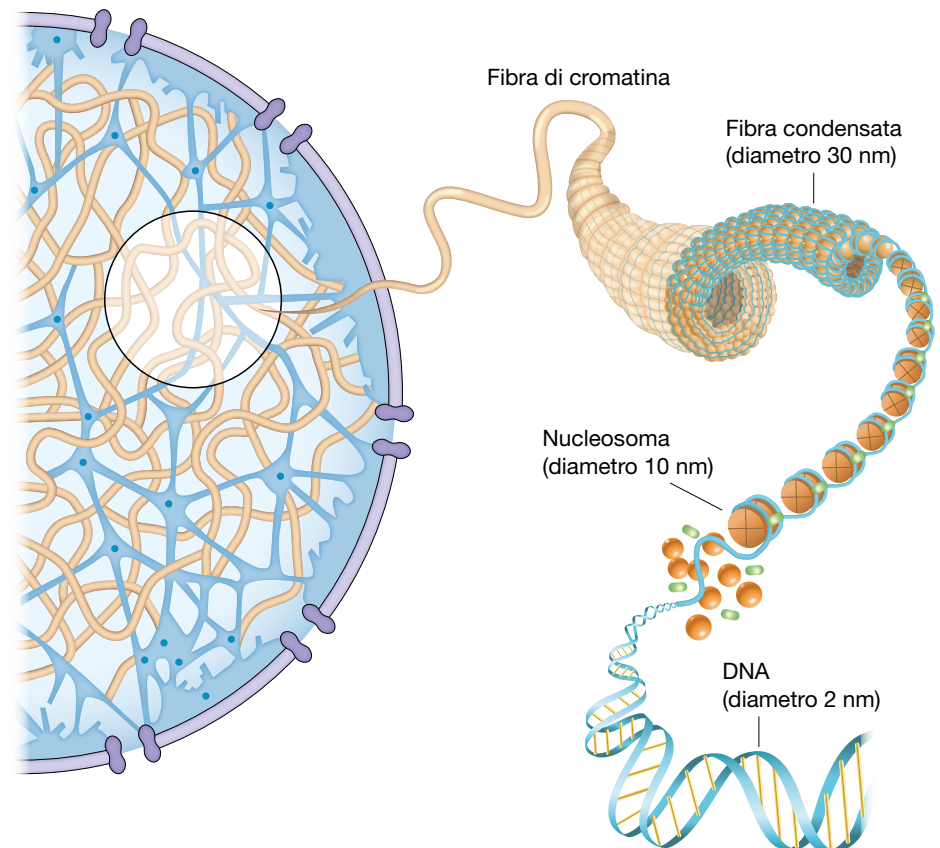
Interfase



Fase M



a)



b)

**Figura 1.1** (a) Forme della cromatina al microscopio elettronico in interfase (più decondensata) e in fase M (condensata); in (b) sono illustrate con un disegno le fibre

cromatiniche da 10 nm e da 30 nm. [Crediti fotografici: (a) *in alto*, Steve Gschmeissner/Science Photo Library; *in basso* Power And Syred/Science Photo Library.]

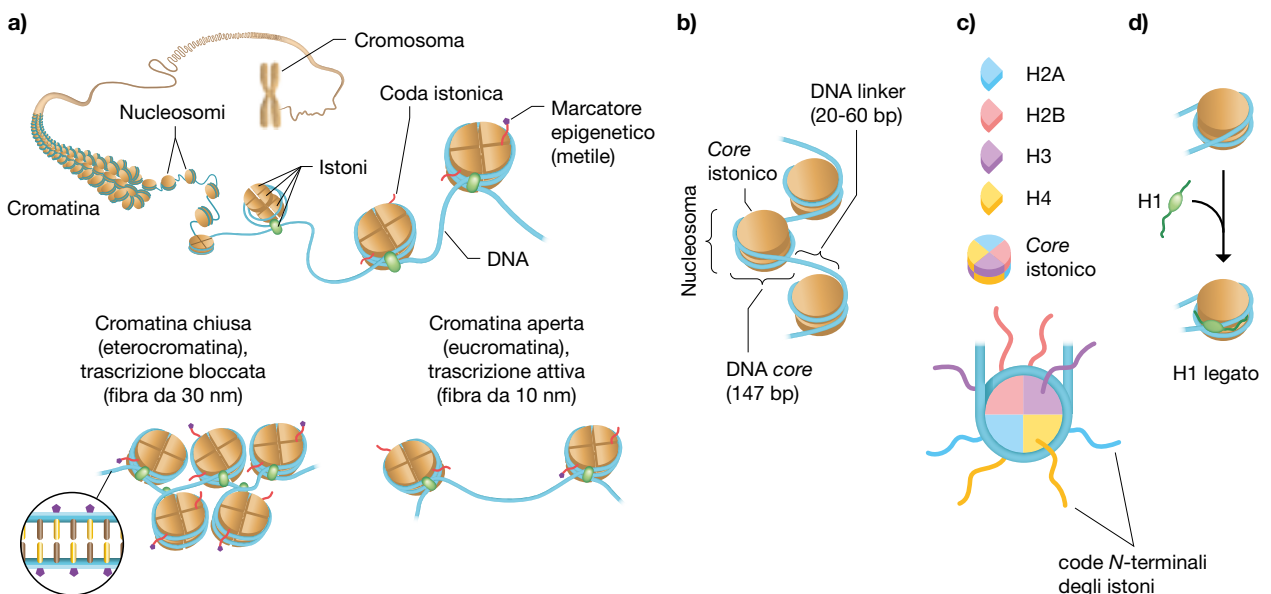
La condensazione della cromatina è un meccanismo essenziale nel **controllo dell'espressione genica** perché, mediante una decondensazione selettiva delle regioni del genoma dove si trovano i geni che devono essere espressi, si può arrivare alla struttura di base della cromatina (una fibra con diametro di 10 nm), essenziale per poter attivare i processi di trascrizione e/o replicazione del DNA. Nella fibra di 10 nm si possono identificare i **nucleosomi**, cioè le unità di base della cromatina, costituiti da un **ottamero istonico** (detto *core istonico*), composto da otto istoni, **H2A**, **H2B**, **H3** e **H4**, ognuno presente in due copie, e da un tratto di DNA di 147 paia di basi (bp, *base pair*) che circonda il *core istonico*. Le proteine **H2A** e **H2B** formano un dimero (due nell'ottamero istonico), mentre **H3** e **H4** costituiscono un tetramero. Ogni nucleosoma è separato dal successivo da un tratto di **DNA linker** di lunghezza variabile da 20 a 60 bp. La lunghezza del DNA linker regola la struttura della fibra più complessa da 30 nm, che può essere a solenoide o a zig-zag. Questa fibra da 30 nm rappresenta un grado di condensazione superiore rispetto alla fibra da 10 nm; l'impacchettamento della fibra da 30 nm porta alla struttura superavvolta altamente condensata del cromosoma eucariote. Un quinto istone, **H1**, contribuisce a compattare il DNA intorno al nucleosoma favorendo la formazione della fibra da 30 nm (**Figura 1.2**).

Dall'ottamero istonico escono delle "code", costituite da catene polipeptidiche ricche di **ammi-**

**noacidi carichi positivamente**; questi, interagendo con le cariche negative dei gruppi fosfato del DNA, contribuiscono a compattare la cromatina. Le code istoniche sono responsabili della stabilizzazione della struttura da 30 nm e quindi della condensazione della cromatina.

Una volta rimodellata la cromatina allo stato di fibra da 10 nm, è necessario che siano mascherate reversibilmente le cariche positive degli amminoacidi presenti nelle code istoniche, mediante interazioni reversibili con alcuni gruppi funzionali allo scopo di "aprire" o "chiudere" la cromatina a livello del nucleosoma, permettendo così l'attivazione o l'inibizione della trascrizione in quel tratto genico. L'aggiunta di gruppi funzionali agli amminoacidi **lisina (K)**, **serina (S)**, **arginina (R)** e **treonina (T)** varia lo stato di compattazione della cromatina regolando l'espressione genica. I **gruppi funzionali** che possono legarsi ai residui amminoacidici delle code istoniche sono il **gruppo fosfato**, il **gruppo metilico**, il **gruppo acetilico** e l'**ubiquitina** (**Figura 1.3**). L'aggiunta o la rimozione dei gruppi funzionali alle code istoniche, mediata da enzimi specifici, permette una variazione dell'**interazione elettrostatica** tra il DNA carico negativamente (gruppi fosfato) e i residui positivi degli amminoacidi.

In particolare, l'aggiunta dei **gruppi acetilici** agli amminoacidi carichi positivamente (lisina e arginina) presenti nelle code istoniche favorisce il mascheramento della loro carica positiva e la riduzione delle interazioni elettrostatiche con il



**Figura 1.2** Struttura della cromatina e del nucleosoma. La cromatina (a) si decondensa da una fibra più spessa che misura circa 30 nm (espressione genica bloccata) a quella più sottile, di circa 10 nm (espressione genica

attiva) in cui si osservano: (b) il nucleosoma; (c) il core istonico e le code N-terminali degli istoni; (d) gli istoni (H1) che contribuiscono a compattare la cromatina (eterocromatina).

DNA; questo permette un rimodellamento a livello della superficie dell'ottamero istonico. Grazie ai complessi di rimodellamento dei nucleosomi e all'attività di un enzima detto traslocasi, si osserva uno scivolamento del DNA lungo la superficie istonica (per un tratto da 147 bp) che consente agli enzimi che catalizzano il processo di trascrizione (RNA polimerasi) o a quelli necessari per la replicazione del DNA (DNA polimerasi) di accedere e utilizzare il DNA come stampo per l'espressione genica o per la replicazione.

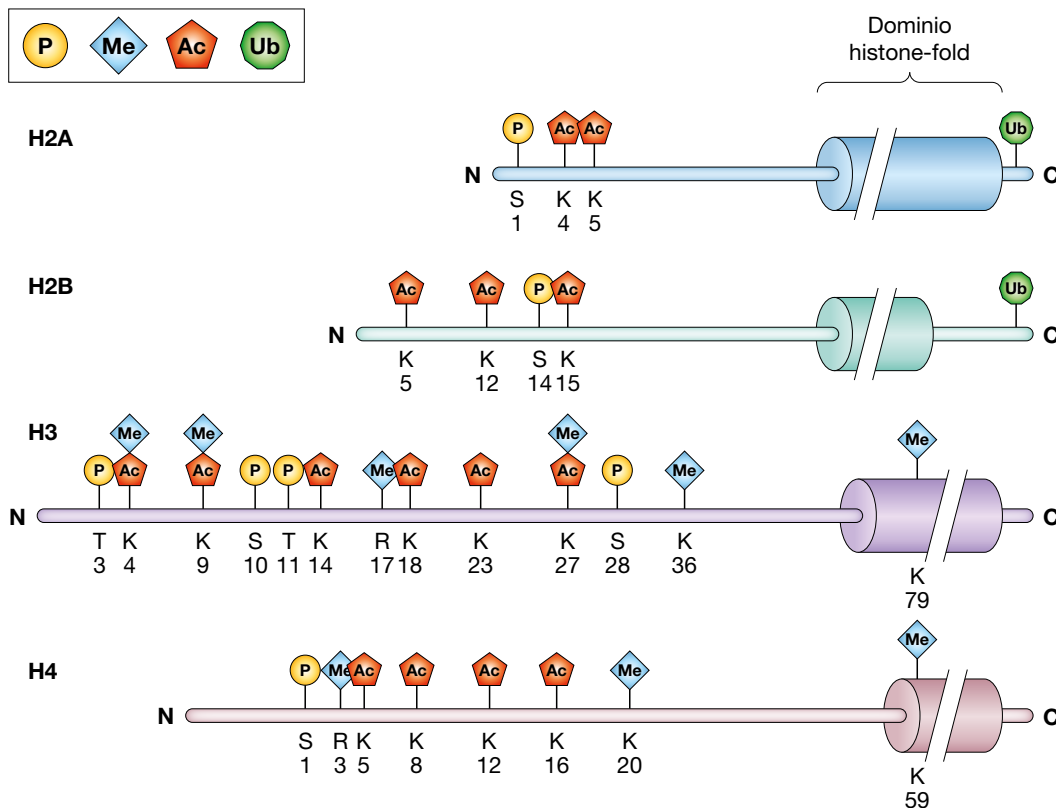
Gli enzimi deputati all'acetilazione degli istoni sono le **istone acetiltrasferasi** (HAT, *Histone AcetylTransferases*), che aggiungono un gruppo acetilico fornito dall'acetil-CoA (proveniente dalla  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi, dal piruvato o dal citrato). Questa aggiunta permette l'apertura della cromatina e l'espressione del gene, mentre le **istone deacetilasi** (HDAC, *Histone DeAcetylases*) rimuovono il gruppo acetilico spegnendo l'espressione genica. Le HAT e le HDAC comprendono diverse classi con una differente localizzazione subcellulare (cioè nel nucleo o nel citoplasma) e nei vari organi (Figura 1.4).

L'aggiunta di uno o più gruppi metilici (due o tre) a un residuo amminoacidico sulle code

istoniche può avere effetti diversi sullo stato di condensazione della cromatina; per esempio, la metilazione della lisina 9 dell'istone H3 (H3K9) è associata a silenziamento genico, così come la metilazione della lisina 27 o della lisina 36 dell'istone H3. Per questo, al fine di comprendere l'impatto di una modifica istonica, è necessario studiarla a livello della particolare regione genica mediante anticorpi specifici in grado di identificare sulle code istoniche i gruppi funzionali presenti su ogni residuo amminoacidico di interesse.

Gli enzimi che catalizzano la metilazione dei residui amminoacidici degli istoni sono le **istone metiltrasferasi** (HMT, *Histone MethylTransferases*), mentre gli enzimi che rimuovono il gruppo metilico sono le **istone demetilasi** (HDM, *Histone DeMethylases*). I gruppi metilici sono forniti dalla **S-adenosilmetionina** (SAM) che è la donatrice universale di questi gruppi, la cui sintesi avviene nel **ciclo delle unità monocarboniose**, comprendente il ciclo del folato e quello della metionina (Figura 1.5).

Questo ciclo metabolico è strettamente influenzato dal cibo che assumiamo ogni giorno; per garantire i substrati e le vitamine necessari alla sintesi della SAM occorre introdurre la giu-



**Figura 1.3** Code istoniche con amminoacidi lisina (K), serina (S), arginina (R), treonina (T), sedi di modifiche

chimiche. P: fosforilazione; Me: metilazione; Ac: acetilazione; Ub: ubiquitinazione.

# CAPITOLO 7

## Variabilità genetica umana e interazioni DNA-nutrienti

di Fabio Caradonna

<b>7.1</b>	Un cambio metodologico per la comprensione della variabilità genetica	146	<b>7.6</b>	Le interazioni gene-gene e geni-stile di vita	152
<b>7.2</b>	Il DNA: l'unica macromolecola che assicura identità e variabilità delle informazioni	146	<b>7.7</b>	QTL ( <i>Quantitative Trait Loci</i> ) e meQTL ( <i>methylation Quantitative Trait Loci</i> )	153
<b>7.3</b>	L'ambiente come setaccio statistico per la selezione della forma di vita più adattata	148	<b>7.8</b>	La nascita della nutrigenetica	155
<b>7.4</b>	I polimorfismi genetici come espressione quali-quantitativa di variabilità genetica	149	<b>7.9</b>	Suscettibilità e stati patologici derivanti da profili nutrigenetici e stili di vita	156
<b>7.5</b>	Un esempio di variabilità genetica umana: la famiglia multigenica <i>TAS</i>	149	<b>Box 7.1</b>	La genetica del gusto: esperienza gustativa per la percezione empirica e fenotipica della variabilità genetica	150

### CONCETTI CHIAVE

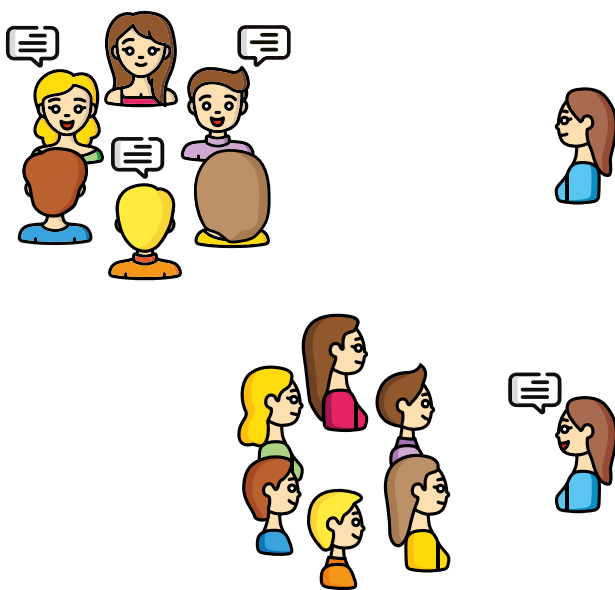
- Per comprendere il concetto di variabilità genetica intraspecie e i fenomeni collegati, occorre un cambio metodologico di studio, assumendo le funzioni di un *outgroup*
- Il piccolo tempo generazionale è dell'ordine di qualche centinaio, al massimo qualche migliaio, di anni ed è connesso alle generazioni attuali e di poco precedenti o seguenti
- Il grande tempo evolutivo viene misurato in centinaia di migliaia, milioni o miliardi di anni; così, fenomeni che non si notano nel piccolo tempo generazionale, diventano evidenti in quello evolutivo per via del lunghissimo tempo in cui possono evolversi
- Il DNA è l'unica macromolecola biologica in grado di assicurare contemporaneamente sia identità sia variabilità delle informazioni genetiche al passaggio delle generazioni per tutti gli esseri viventi
- Un concetto si dice olistico quando in esso è racchiuso molto più della somma aritmetica delle sue componenti base; parallelamente, un genoma è molto di più che la semplice somma dei geni contenuti
- L'ambiente di vita di una popolazione funziona, in tempi evolutivi, come un setaccio statistico per la selezione di individui con combinazioni genetiche che determinano un adattamento migliore
- La variabilità genetica è il più grande strumento consegnato dall'evoluzione a tutti i viventi per adattarsi all'ambiente di vita e resistere alle avversità
- I polimorfismi genetici sono variazioni della sequenza nucleotidica del DNA, non necessariamente riferiti a geni, la cui presenza nella popolazione ricorre con una frequenza maggiore dell'1% e che rappresentano un ottimo metodo di valutazione quali-quantitativa della variabilità genetica di qualunque specie, compresa quella umana
- La famiglia multigenica *TAS* è un insieme di geni che comprende i geni del gusto; rappresentano un sistema modello idoneo per lo studio e l'osservazione della variabilità genetica a più livelli nella specie umana
- L'epistasi è un'interazione fra due geni non allelici in cui uno maschera l'espressione fenotipica dell'altro
- I QTL (*Quantitative Trait Loci*, loci dei tratti quantitativi) sono loci genetici ad alto grado di integrazione genotipica, i cui alleli influenzano una determinata variazione fenotipica, misurabile e dovuta sia al genotipo sia alle influenze ambientali
- La nutrigenetica può essere definita come una branca della genetica che studia le varianti alleliche polimorfiche di geni correlati alla nutrizione fornendo elementi utili alla stesura di una dieta *ad personam* rispettosa dell'assetto genetico posseduto
- La nutrigenetica aiuta anche a formulare ipotesi sulla patogenesi di patologie complesse come la malattia di Parkinson e il cancro coloretale, e anche di condizioni psico-patologiche come obesità, anoressia nervosa e alcolismo

## 7.1 Un cambio metodologico per la comprensione della variabilità genetica

Il concetto di variabilità genetica intraspecie è, di per sé, non scontato e non evidente, ma la sua comprensione si complica molto quando a studiarla è la stessa specie che la possiede, come capita a noi della specie umana. Al fine, quindi, di essere più efficienti in questo studio è necessario compiere, a monte, un'astrazione: collocarsi, come studiosi e studiose, virtualmente all'esterno della specie umana e guardarla, osservarla, studiarla assumendo le funzioni di un *outgroup*, un gruppo esterno, un punto di osservazione non interno (Figura 7.1) che non risenta delle inevitabili distorsioni di punti di vista proprie di coloro che non possono genuinamente osservare sé stessi ed essere allo stesso tempo obiettivi e rigorosi.

Fare questo sforzo è necessario ma anche difficile: impone un cambio metodologico nel ragionamento, obbliga a essere anche autocritici, a pensare in termini di specie più che di singolo; una palestra sicuramente utile allo studio della variabilità genetica ma alla fine anche valida per una più serena vita personale. È anche il metodo giusto per poter ben comprendere fenomeni di cui noi oggi osserviamo l'esito ultimo, ma che sono in realtà frutto di lentissimi processi, sviluppatasi in milioni o miliardi di anni: i processi evolutivi.

Dopo una serie di evoluzioni, che hanno avuto inizio nell'universo con il Big Bang, sul nostro pianeta si è innescata, molti miliardi di anni fa,

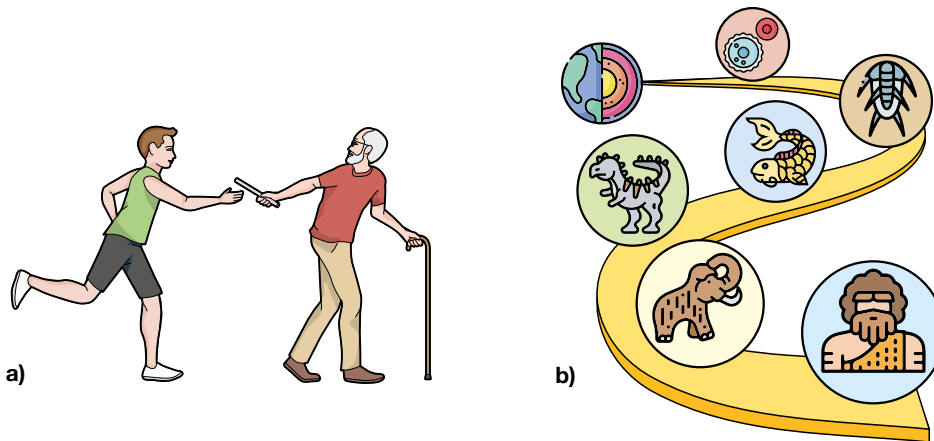


**Figura 7.1** Assumere un punto di vista esterno (*outgroup*) permette di osservare sé stessi in modo obiettivo e rigoroso.

l'evoluzione macromolecolare e, successivamente, l'evoluzione biologica. Al di fuori di qualunque ideologia trascendente, che non trova spazio in una trattazione scientifica, possiamo definire l'evoluzione come una serie molto estesa e variegata di eventi statistici casuali a gradi di libertà decrescenti che ha proceduto talvolta con un andamento prova-errore-esclusione, che prevede che un qualunque fenomeno che abbia un impatto negativo sullo scenario vigente sia tagliato e non ripetuto, e talvolta con un andamento prova-corretto-conferma, per tutti quegli eventi che hanno determinato una svolta positiva sullo scenario corrente. Si può immaginare come, da quei tempi a oggi, questa serie di eventi si sia estesa in maniera enorme e arborescente e abbia portato a ciò che oggi vediamo sotto i nostri occhi: la grande varietà degli esseri viventi. Porsi come *outgroup* rispetto a questi fenomeni significa comprenderli nella loro essenza, valicando i confini della nostra innata concezione del tempo, inevitabilmente legata alle nostre generazioni: noi, in assenza di interventi formativi, abbiamo tutti un'unica concezione del tempo, quella del **piccolo tempo generazionale**, legata a qualche centinaio, al massimo qualche migliaio, di anni, connessa alle generazioni attuali e di poco precedenti o seguenti a noi. Nulla dei fenomeni prima descritti può essere compreso con il piccolo tempo generazionale; è invece necessario adottare la concezione del **grande tempo evolutivistico** dove fenomeni che noi definiremmo impossibili, a causa del fatto che non si notano nel piccolo tempo generazionale, diventano possibili per via del lunghissimo, enorme tempo in cui si sono potuti evolvere e rendere evidenti (Figura 7.2). Si scopre, da questa nuova prospettiva, che un fenomeno non era intrinsecamente impossibile, ma semplicemente possibile in milioni o miliardi di anni. Si diventa più rigorosi nel catalogare gli eventi, ci si apre a una più esatta comprensione di tutte le scienze biologiche, le scienze naturali, ambientali e si ricava una maggiore coscienza del nostro posto come specie umana, nella natura, nel pianeta, sicuramente scevra da incomprensibili egoismi o da immotivati egocentrismi.

## 7.2 Il DNA: l'unica macromolecola che assicura identità e variabilità delle informazioni

Che cosa è intrinsecamente necessario a un qualunque essere vivente per riprodursi e originare le generazioni successive? Certamente l'ereditarietà, il passaggio delle informazioni genetiche dalle



**Figura 7.2** Confronto tra (a) piccolo tempo generazionale (qualche centinaio di anni, connesso alle generazioni attuali o di poco precedenti/seguenti) e

(b) grande tempo evolutivo (milioni o miliardi di anni), in cui si rendono evidenti fenomeni possibili solo nel lungo arco temporale.

generazioni parentali a quella filiali. È anche intuitivo, a prima vista, che questa trasmissione di informazioni debba essere fedele, proprio per assicurare una progenie somigliante ai genitori. Ma, a ben ragionare, magari prendendo come modello la specie umana (ma solo perché più vicina nel nostro immaginario, si badi bene che queste regole valgono per tutti i viventi del nostro pianeta), se la fedeltà fosse l'unica qualità necessaria a questo passaggio di informazioni, se nessuna variazione fosse incorsa dal momento che il primo uomo e la prima donna, centinaia di migliaia di anni fa, diedero origine alla loro progenie e se, generazione dopo generazione, le informazioni fossero arrivate ai nostri giorni senza alcun cambiamento e con una fedeltà assoluta, l'intera specie umana sarebbe oggi composta da individui tutti geneticamente uguali, e quindi uguali anche nell'aspetto esteriore. Cosa che non è.

Poiché al DNA è dato l'incarico evolutivo di passare informazioni attraverso le generazioni, dobbiamo quindi desumere che questo acido nucleico, già noto per la sua fedele autoreplicazione (la replicazione semi-conservativa), debba anche possedere qualità utili a trasmettere un messaggio genetico variabile. Solo così è comprensibile che si siano generate, partendo dalla prima forma di vita sul nostro pianeta, tutte le specie che oggi vediamo e che all'interno di una stessa specie, anche in quella umana, tutti i componenti abbiano molte caratteristiche di uguaglianza ma anche alcune componenti di variabilità, di diversità. **Il DNA è l'unica macromolecola biologica in grado di assicurare contemporaneamente sia identità sia variabilità delle informazioni genetiche al passaggio delle generazioni per tutti gli**

**esseri viventi.** Oltre alla fedeltà, il DNA assicura anche la variabilità, gestendo la mutazione spontanea casuale delle sue stesse basi azotate. Queste sono già chimicamente congeniate per andare incontro a rare modifiche spontanee (la deammiazione, la tautomeria, l'azione degli intercalanti) con cui, cambiando la loro chimica, possono trasmettere informazioni modificate. **Quindi, su una larghissima base di fedeltà, il DNA, generazione dopo generazione, è in grado di dispensare infinitesime ma provvidenziali dosi di variabilità:** è questo il meccanismo che genera nuove forme alternative degli stessi geni, chiamate alleli e, per livelli evolutivi diversi, la biodiversità dei viventi oggi esistenti sul pianeta. È casuale che avvenga la mutazione, è casuale dove avvenga ed è anche casuale quale tipo avvenga e le conseguenti variazioni esteriori (meglio dette fenotipiche) a essa associate. L'unica variabile che non è casuale è la quantità, nel tempo, di queste mutazioni che, in assenza di induzioni non naturali, è sempre molto bassa, tanto bassa da sfuggire a uno studio solo imperniato sul piccolo tempo generazionale.

Il DNA ha vari livelli di organizzazione informazionale per svolgere la sua funzione di molecola responsabile dell'ereditarietà delle informazioni fra generazioni. Certamente il livello più semplice corrisponde alla sua sequenza primaria di basi azotate: alcuni tratti, con alcune parti e caratteristiche, corrispondono a quello che noi chiamiamo geni, cioè segmenti di DNA organizzati con un promotore deputato alla regolazione dell'espressione, una sequenza codificante da leggere a triplette corrispondenti, dopo trascrizione e traduzione, ad amminoacidi per la sintesi di una

# CAPITOLO 8

## Nutrigenetica applicata e nutrizione di precisione

di Laura Bordini e Flores Naselli

<b>8.1</b>	L'analisi di alcuni polimorfismi di interesse nutrizionale	158	<b>8.2</b>	La nutrigenetica in pratica: potenzialità e limiti	173
<b>8.1.1</b>	Il favismo: esempio emblematico di interazione tra genoma e ambiente	159	<b>8.3</b>	La nutrigenomica applicata: personalizzazione del piano dietetico e monitoraggio della risposta fenotipica	175
<b>8.1.2</b>	Il metabolismo del folato: ruolo e variabilità del gene <i>MTHFR</i>	159	<b>8.3.1</b>	Nutrigenomica e personalizzazione del piano dietetico in campo fisiopatologico	175
<b>8.1.3</b>	La variabilità individuale nel metabolismo della caffeina	161	<b>8.3.2</b>	L'adattamento del piano nutrizionale in base al rischio individuale	178
<b>8.1.4</b>	L'intolleranza al lattosio: dalla predisposizione individuale alle applicazioni cliniche	162	<b>8.4</b>	Verso la nutrizione di precisione	179
<b>8.1.5</b>	Polimorfismi che regolano metabolismo ed effetti della vitamina D	168	<b>Box 8.1</b>	Le origini storiche della persistenza della lattasi	164
<b>8.1.6</b>	La predisposizione genetica ai disordini correlati al glutine	170	<b>Box 8.2</b>	La sensibilità al glutine non celiaca	172
			<b>Box 8.3</b>	Gene <i>CYP2E1</i> e metabolismo dell'alcol	175

### CONCETTI CHIAVE

- La nutrigenetica studia come le varianti genetiche individuali influenzano la risposta dell'organismo ai nutrienti, permettendo strategie dietetiche personalizzate
- Ogni persona possiede un patrimonio genetico unico (variabilità genetica) che può influenzare in modo rilevante la risposta agli alimenti e ai nutrienti
- La presenza di determinati polimorfismi genetici, in particolare di alcuni SNP, può modificare l'assorbimento, il metabolismo o l'effetto di specifici nutrienti, determinando una risposta favorevole, neutra o addirittura avversa a determinati regimi dietetici
- I test genetici sono uno strumento complementare (non sostitutivo) alla diagnosi clinica; possono supportare il processo decisionale, aiutando a interpretare meglio sintomi complessi (come nel caso dell'intolleranza al lattosio o della celiachia) o a identificare un maggior rischio di sviluppare alcune patologie in persone che potrebbero beneficiare di interventi nutrizionali mirati

### 8.1 L'analisi di alcuni polimorfismi di interesse nutrizionale

Per identificare le caratteristiche individuali in grado di predire una risposta personalizzata alla dieta, la ricerca scientifica ha esaminato numerose varianti geniche associate a reazioni specifiche agli alimenti o a determinati regimi dietetici. Questi studi hanno delineato un quadro caratterizzato da complesse interazioni tra genoma e nutrizione, suggerendo la possibilità di sviluppare strategie dietetiche mirate che tengano conto della variabilità genetica individuale al fine di ottimizzare gli interventi dietetici e migliorarne efficacia e aderenza.

Un elenco completo di tutte le varianti genetiche identificate, oltre a essere molto complesso da delineare, sarebbe poco funzionale agli obiettivi di questo testo. Pertanto, verranno prese in considerazione le varianti geniche che, storicamente, hanno rivestito un ruolo di particolare importanza o per le quali, attualmente, esistono prove scientifiche significative dal punto di vista pratico, in modo da proporre degli esempi rilevanti di interazione genoma-alimentazione a scopo didattico.

Tra le varianti più studiate rientrano i polimorfismi associati a condizioni quali fenilchetonuria, favismo, intolleranza al lattosio, celiachia e sensibilità al glutine non celiaca, e gli SNP coinvolti nel metabolismo della caffeina, del folato (vitamina B<sub>9</sub>) e della vitamina D. Queste varianti geniche non solo influenzano la capacità dell'organismo di metabolizzare specifici nutrienti, ma possono anche determinare una predisposizione a condizioni patologiche o a risposte avverse a determinati alimenti.

L'analisi di tali polimorfismi offre pertanto un quadro esemplificativo delle interazioni tra genetica e nutrizione, evidenziando come le differenze individuali a livello genetico possano modulare la risposta agli alimenti e, di conseguenza, influenzare la salute umana in diversi contesti.

### 8.1.1 Il favismo: esempio emblematico di interazione tra genoma e ambiente

Il **favismo** è una malattia emolitica che si manifesta a seguito dell'ingestione di fave in persone con deficit di **glucosio 6-fosfato deidrogenasi (G6PD)**. Questo deficit enzimatico, comune e legato al cromosoma X, è causato da una mutazione nel gene che codifica per l'enzima G6PD. Le varianti geniche responsabili del favismo sono state classificate dall'OMS in base al livello di attività residua dell'enzima nei globuli rossi e della gravità delle manifestazioni cliniche.

La G6PD è un enzima cruciale per il **metabolismo dei pentosi fosfati** e per il mantenimento di un adeguato potenziale riducente nei globuli rossi. Nelle persone con favismo, il **deficit di G6PD** si associa in particolare a una carenza di NADPH, che è necessario per ridurre il glutatione ossidato, soprattutto nei globuli rossi. Di conseguenza, in questi soggetti il glutatione ossidato tende ad accumularsi più facilmente e, in quanto potente agente ossidante, se non adeguatamente ridotto, può causare una crisi emolitica. Poiché il difetto enzimatico provoca generalmente una lieve emolisi che è compensata, in condizioni normali, la maggior parte delle persone portatrici di questo deficit non presenta sintomi clinici. Tuttavia, in questi soggetti può verificarsi una crisi emolitica più severa quando un fattore esterno aumenta lo stress ossidativo nei globuli rossi. In particolare, nel caso del favismo, i fattori scatenanti sono due componenti presenti nelle fave: **vicina** e **convicina**. Una volta ingeriti, questi glucosidi tipici della fava vengono convertiti nei rispettivi agliconi (**divicina** e **isouramile**) nel tratto intestinale. Questi composti sono responsabili di un aumento della produzione di radicali liberi, e quindi dell'ossidazione del glutatione, che induce una crisi emolitica, la

cui gravità dipende dalla quantità di vicina e convicina ingerita.

Questa patologia è un esempio particolarmente interessante di come una variante genetica possa rappresentare, a seconda del contesto ambientale, un vantaggio o uno svantaggio. Alla luce di quanto descritto, è evidente che una persona portatrice delle varianti geniche associate al favismo si troverebbe in una condizione di svantaggio in un ipotetico ambiente in cui le fave rappresentano l'alimento principale della dieta. Tuttavia, in altre circostanze, sembrerebbe che il deficit di G6PD abbia storicamente rappresentato, e continui a rappresentare, un vantaggio evolutivo. Nelle regioni endemiche per la **malaria**, infatti, è stata osservata un'elevata prevalenza di individui con favismo. Tale correlazione è stata attribuita al vantaggio evolutivo associato ai portatori sani del deficit di G6PD in relazione alla capacità di questi di resistere alle infezioni dovute all'agente eziologico della malaria. Infatti, il parassita della malaria, *Plasmodium falciparum*, non sembrerebbe essere in grado di completare il suo ciclo vitale all'interno dei globuli rossi di soggetti portatori delle varianti geniche associate al favismo, proprio perché queste cellule sono particolarmente fragili. Di conseguenza, è stato ipotizzato che le varianti geniche responsabili del favismo possano rappresentare un possibile fattore protettivo contro l'infezione malarica, e che questo abbia favorito un aumento della loro frequenza nelle aree in cui questa malattia è endemica.

Sebbene prove recenti abbiano dimostrato che la situazione sia più complessa di quanto inizialmente ipotizzato, l'interazione tra varianti geniche e ambiente è un fenomeno ampiamente riconosciuto e di notevole interesse scientifico. Questo esempio ci aiuta a comprendere e sottolineare che non è possibile attribuire un reale vantaggio o svantaggio a una determinata variante genica senza considerare l'ambiente in cui una persona si trova, poiché quest'ultimo determina il reale impatto del genotipo sul fenotipo.

### 8.1.2 Il metabolismo del folato: ruolo e variabilità del gene *MTHFR*

Il **folato (vitamina B<sub>9</sub>)** è un micronutriente essenziale, noto per svolgere un ruolo cruciale nella salute umana, in particolare per il suo coinvolgimento nelle vie di segnalazione che regolano la sintesi del DNA, la conversione degli amminoacidi, le reazioni di metilazione e la divisione cellulare. La **carenza di folato** è stata associata a malformazioni congenite, complicazioni in gravidanza, malattie cardiovascolari, disturbi psichiatrici e alcuni

landesi un'analisi di disequilibrio di linkage (LD, *Linkage Disequilibrium*), una misura statistica che indica quanto spesso certe varianti genetiche vengono ereditate insieme. Questo ha permesso di restringere la regione candidata a un intervallo di circa 47 kilobasi (kb) sul cromosoma 2q21, la cui analisi ha condotto all'identificazione di una variante specifica, chiamata C/T-13910, localizzata

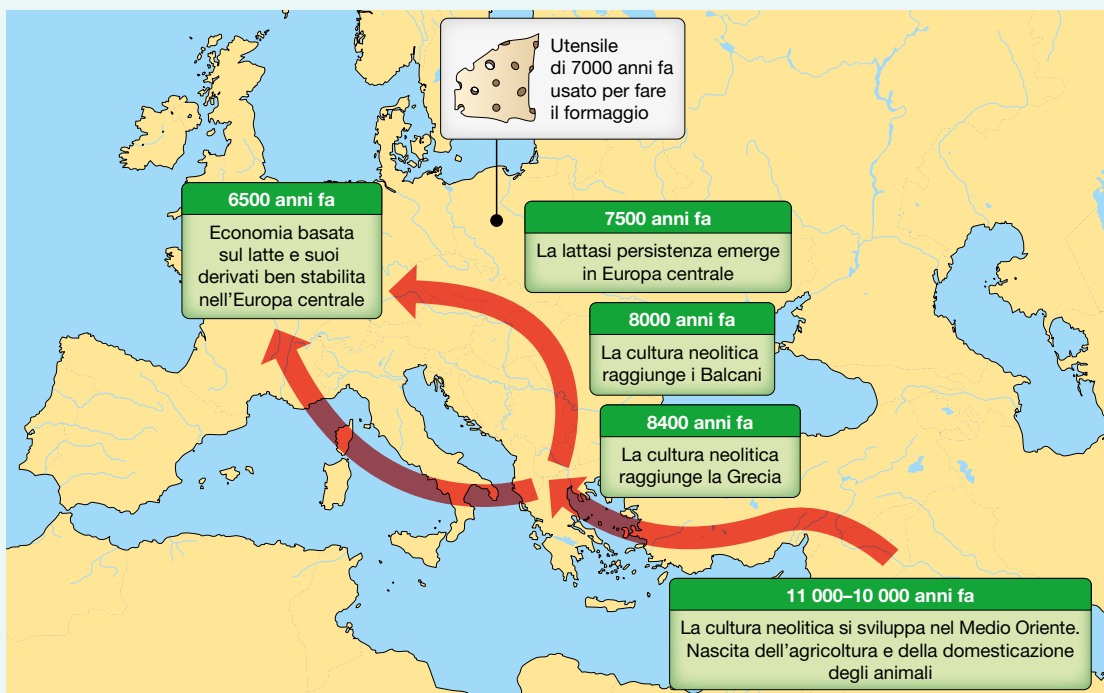
circa 14 kb a monte del gene *LCT*. Questa variante è fortemente associata al fenotipo di lattasi non persistenza, dato confermato biochimicamente sia nelle famiglie finlandesi sia in un campione di 236 individui provenienti da quattro popolazioni diverse. Il fatto che questa variante sia presente in popolazioni distanti tra loro suggerisce che abbia un'origine molto antica (Box 8.1). Anche un'altra

## BOX 8.1

### Le origini storiche della persistenza della lattasi

Dal punto di vista filogenetico, la “normalità” è rappresentata dalla perdita dell'espressione della lattasi, definita “non persistenza”. Infatti, nella vita umana, come del resto di altri mammiferi, l'alimentazione si basa esclusivamente sul latte materno solo per i primi mesi di vita. È quindi intuibile come la regolazione dell'espressione del gene della lattasi possa prevedere il suo progressivo declino nelle successive fasi della vita. Il genotipo che determina la persistenza dell'attività lattasica si riscontra solo nelle popolazioni del Nord Europa, nei loro discendenti e in alcune tribù nomadi africane e arabe. Si ritiene che questo genotipo si sia diffuso in alcune aree del globo a partire dalla diffusione dell'allevamento di animali da latte, all'incirca 10 000 anni fa. In questo contesto culturale, infatti, l'essere portatori del

genotipo associato alla lattasi persistenza rappresentava un vantaggio, in quanto la possibilità di consumare grandi quantità di latte aumentava la probabilità di sopravvivere in epoche di scarso raccolto (Figura A). Questa ipotesi è suffragata dalle analisi genetiche effettuate su reperti archeologici, che hanno rilevato l'estrema rarità del genotipo associato alla lattasi persistenza nel Nord Europa prima dell'introduzione del latte nella dieta degli adulti. Per ulteriori approfondimenti sulle origini della lattasi persistenza e sulla *dairy diaspora* (diaspora dei latticini, ossia la diffusione e l'adozione storica del consumo di prodotti lattiero-caseari e della domesticazione del bestiame latteo attraverso diverse popolazioni e regioni geografiche) si rimanda a Curry et al. (→ *Bibliografia*).



**Figura A** Evoluzione e migrazione delle popolazioni portatrici dei geni per la lattasi persistenza dal Medio Oriente all'Europa. [Fonte: Curry A, *Nature*, 500:20–22, 2013.]

# CAPITOLO 10

## Strumenti per comprendere la letteratura scientifica in nutrigenomica

di Laura Bordoni

<b>10.1</b>	Introduzione alla letteratura scientifica	191	<b>10.2.3</b>	Gli errori sistematici: se non è possibile evitarli, bisogna riconoscerli	213
<b>10.1.1</b>	Perché è importante per chi opera nell'ambito della salute e della nutrizione	191	<b>10.3</b>	Riconoscere e interpretare le evidenze di sintesi	215
<b>10.1.2</b>	Dove si pubblica la scienza: riviste, preprint, linee guida, motori di ricerca e banche dati	193	<b>10.3.1</b>	Introduzione alle evidenze di sintesi: dai position statement alle linee guida basate sulle evidenze	215
<b>10.1.3</b>	La gerarchia delle evidenze	193	<b>10.3.2</b>	Come leggere una revisione sistematica e una metanalisi	216
<b>10.1.4</b>	Focus su nutrizione molecolare e nutrigenomica: tipologie e progettazione degli studi, limiti e potenzialità	196	<b>10.3.3</b>	Dalle revisioni sistematiche alla produzione di linee guida	220
<b>10.2</b>	Interpretare i risultati e valutare la qualità degli studi	202	<b>Box 10.1</b>	Peer review	192
<b>10.2.1</b>	Inferenza statistica e interpretazione dei risultati: valore $p$ , intervalli di confidenza, ampiezza dell'effetto e rilevanza clinica	202	<b>Box 10.2</b>	Causalità, fattori confondenti e causalità inversa	200
<b>10.2.2</b>	Breve guida alla comprensione e interpretazione di GWAS ed EWAS	208	<b>Box 10.3</b>	Dimensione del campione e potenza statistica	204
			<b>Box 10.4</b>	I limiti delle misure statistiche nell'interpretazione dei dati	207
			<b>Box 10.5</b>	I livelli di significatività nei GWAS	212

### CONCETTI CHIAVE

- La valutazione critica della qualità metodologica degli studi è imprescindibile per determinare la validità dei risultati e, di conseguenza, l'affidabilità e l'applicabilità delle raccomandazioni cliniche
- La statistica e l'inferenza sono strumenti fondamentali per analizzare i dati, valutare la significatività dei risultati e distinguere gli effetti realmente causati da un determinato fattore da quelli indotti dal caso, consentendo conclusioni affidabili e riproducibili
- I risultati delle evidenze vengono sintetizzati in revisioni sistematiche e, quando possibile, metanalisi, che forniscono una visione complessiva degli effetti di un intervento
- Le linee guida basate sulle evidenze (*evidence-based*), sviluppate con metodologie trasparenti come il sistema GRADE, traducono le scoperte scientifiche in raccomandazioni pratiche per supportare decisioni cliniche efficaci e sicure, specificando sia la qualità delle evidenze sia la forza delle raccomandazioni

### 10.1 Introduzione alla letteratura scientifica

#### 10.1.1 Perché è importante per chi opera nell'ambito della salute e della nutrizione

La letteratura scientifica comprende l'insieme delle pubblicazioni che riportano risultati di ricerche, studi e teorie sviluppate nei diversi campi delle scienze. Si tratta perlopiù di articoli pubblicati su riviste scientifiche specializzate, redatti secondo criteri di rigore metodologico e con linguaggio tecnico, e che sono andati incontro a un processo di **revisione tra pari (peer review)**, ossia un processo di controllo critico da parte di esperti del settore (**Box 10.1**).

Questa letteratura costituisce il fondamento del sapere scientifico: è la principale fonte di aggiornamento per studiosi, ricercatori e professionisti, nonché lo strumento attraverso cui si basano le nuove conoscenze e si costruisce il dibattito

## BOX 10.1

## Peer review

La peer review è un elemento centrale del lavoro accademico. Si tratta del processo che porta alla pubblicazione di una ricerca in una rivista scientifica dopo che esperti indipendenti abbiano esaminato il lavoro. Il ricercatore o la ricercatrice che chiede la pubblicazione del proprio lavoro alla rivista in questione invia a essa il manoscritto. Il giornale convocherà quindi altri ricercatori e ricercatrici indipendenti, detti revisori (*reviewer*), chiedendo un giudizio sul lavoro presentato. Ciascun revisore fornisce quindi una raccomandazione indicando al giornale se l'articolo in questione sia meritevole di essere accettato per la pubblicazione o meno. Molto spesso l'accettazione della pubblicazione è condizionata alla richiesta di modifiche per migliorare la qualità del lavoro. La peer review è spesso considerata una garanzia di qualità, in quanto ogni lavoro che troviamo su riviste peer-reviewed è stato oggetto di valutazione non solo degli autori ma anche di altri esperti anonimi del settore. L'attività di revisione è volontaria e invisibile. I revisori, che spesso restano anonimi, non ricevono riconoscimenti né compensi, pur svolgendo un ruolo fondamentale nella valutazione e diffusione della ricerca.

A questo proposito, è il caso di menzionare che il sistema di peer review sta andando incontro a una crisi. Gli editori delle riviste trovano sempre più difficile reclutare revisori qualificati e frequentemente si verificano problemi legati al processo di revisione, quali lunghi ritardi, numerosi cicli di revisioni e richieste ripetute che si protraggono a lungo portando gli autori a rinunciare. Sappiamo anche che, pur rappresentando una garanzia di qualità, la peer review non è infallibile: può essere soggetta a bias, e talvolta capita che errori o persino frodi scientifiche passino inosservati. Per ovviare ad alcuni dei limiti del sistema di peer review, la comunità scientifica sta valutando nuovi modelli e approcci alternativi. Negli ultimi anni, per velocizzare la diffusione dei risultati scientifici, molti autori hanno iniziato a pubblicare i propri lavori su server di preprint, rendendoli disponibili prima della revisione tra pari. I preprint rappresentano infatti una modalità per condividere rapidamente la conoscenza, favorendo il dibattito aperto e la collaborazione tra ricercatori. La comunità scientifica si sta quindi interrogando su quali potranno essere le future evoluzioni di questo sistema, con l'obiettivo di renderlo più trasparente, partecipativo ed efficiente.

accademico (e non solo). L'importanza della letteratura scientifica quindi è duplice: da un lato è necessaria per approfondire lo studio teorico di una disciplina, dall'altro orienta le decisioni nella pratica clinica e fornisce contenuti validati da utilizzare nella divulgazione scientifica e nelle linee guida per la popolazione generale. Partire da questa conoscenza di base è particolarmente rilevante in ambiti come la nutrizione, dove proliferano teorie e indicazioni spesso contrastanti, non sempre supportate da evidenze scientifiche solide, ma largamente diffuse tra il pubblico e talvolta anche tra operatori del settore. In questo contesto, l'abilità di accedere, comprendere e utilizzare in modo critico la letteratura scientifica diventa essenziale per chiunque voglia occuparsi della tematica. Ne consegue che, per i professionisti della salute pubblica e della nutrizione, ma anche per chi opera in altri ambiti scientifici, saper consultare e interpretare correttamente le fonti scientifiche rappresenta una competenza chiave. Solo così è possibile distinguere tra ipo-

tesi prive di fondamento e approcci validati, accedere alle informazioni più aggiornate e adottare decisioni basate sulle evidenze, contribuendo in modo consapevole alla tutela e promozione della salute individuale e collettiva.

Sulla base di questa premessa, questo capitolo mira a offrire le basi per comprendere come accedere alla letteratura scientifica, come essa è strutturata, quali sono i vari tipi di studi che possiamo trovare e quali le informazioni che possiamo legittimamente trarre da essi in relazione alla tipologia di progetto sperimentale. Descriveremo inoltre quali sono gli elementi chiave da valutare per comprendere le informazioni essenziali e saper valutare il livello di evidenze disponibili su una certa tematica e quindi la possibilità o meno di traslarle nella pratica clinica. Un focus specifico sarà posto sugli studi di particolare rilevanza nell'ambito della nutrigenomica e della nutrizione molecolare, offrendo una carrellata (seppur non esaustiva) dei principali tipi di studi che troviamo in questo settore.

### 10.1.2 Dove si pubblica la scienza: riviste, preprint, linee guida, motori di ricerca e banche dati

L'accesso alle informazioni è ormai pressoché illimitato. Grazie al web e alla crescente digitalizzazione dei contenuti, inclusi quelli scientifici, chiunque può consultare una mole vastissima di dati e conoscenze relative alla salute pubblica e alla scienza della nutrizione. Questo fenomeno ha senza dubbio democratizzato la conoscenza, aprendo nuove opportunità di apprendimento, aggiornamento professionale e consapevolezza individuale. Bisogna però fare attenzione e imparare a distinguere contenuti che afferiscono in modo specifico al mondo della letteratura scientifica, da contenuti molto meno rigorosi che pure si possono trovare nel web, in siti più o meno attendibili. Se, infatti, può sembrare relativamente semplice identificare informazioni provenienti da fonti non tecniche (blog non verificati, opinioni personali e vere e proprie fake news), non è sempre facile distinguere i diversi livelli di rigore scientifico e metodologico e bisogna sapere dove andare a cercare le informazioni di livello più alto disponibile al momento.

Il primo passo è distinguere tra fonti scientifiche e non scientifiche. Un punto di partenza per potersi riferire a **fonti scientifiche** è affidarsi a ricerche che si basano sull'utilizzo di motori di ricerca e **banche dati** scientifici (come PubMed, Scopus o Web of Science), o a linee guida ufficiali, report di istituzioni nazionali e internazionali (come OMS, EFSA, ministeri della salute). Anche a livello di siti referenziati, possiamo trovare contenuti che si rifanno alla letteratura scientifica, ma che rappresentano una trasposizione. In tal caso è fondamentale verificare la presenza di referenze bibliografiche che richiamino delle pubblicazioni che possiamo trovare all'interno di una delle banche dati sopra menzionate. Questo garantisce che i contenuti a cui ci stiamo riferendo siano stati sottoposti a un processo di revisione tra pari (→ Box 10.1) e siano quindi considerati accettabili dalla comunità scientifica.

Purtroppo, non tutti i lavori scientifici sono liberamente accessibili. In alcuni casi è richiesto il pagamento di una quota o la sottoscrizione di un abbonamento alla rivista che ha pubblicato il contenuto. Negli ultimi anni, tuttavia, l'Unione europea e ampie porzioni della comunità scientifica internazionale stanno promuovendo con crescente determinazione il paradigma dell'*open science*: un modello di produzione e condivisione della conoscenza che mira a garantire l'accesso libero, gratuito e immediato ai risultati della ricer-

ca. Nonostante ci siano stati progressi importanti, il cammino verso una piena apertura della scienza resta in evoluzione. In questo contesto, accanto alle banche dati sopra menzionate, sono state sviluppate **piattaforme di preprint**, ovvero archivi online che ospitano articoli scientifici in versione preliminare, prima della loro pubblicazione ufficiale su riviste accademiche. Queste piattaforme (come medRxiv e bioRxiv) offrono la possibilità di consultare gratuitamente in anteprima contenuti scientifici che sono stati recentemente prodotti e che sono in fase di validazione. Sebbene queste banche dati offrano un'eccellente opportunità di condivisione della conoscenza, va tenuto in considerazione che i contenuti in esse presenti non hanno ancora subito il processo di revisione tra pari, e quindi potrebbero presentare inesattezze o contenere parti che potrebbero essere in un secondo tempo rettificata. La consultazione di queste banche dati è quindi un ottimo punto di partenza per lo studio degli sviluppi più recenti nell'ambito di una disciplina, ma non è adeguata alla traslazione dei contenuti nella pratica clinica. In questo specifico contesto, vedremo come è bene riferirsi ad alcuni tipi specifici di studi o di linee guida, che sono appositamente formulati a questo scopo. Non tutti i lavori, anche quelli scientifici, hanno infatti la stessa importanza e ruolo nel costruire la conoscenza in uno specifico settore.

### 10.1.3 La gerarchia delle evidenze

Dopo aver individuato la pubblicazione o le pubblicazioni scientifiche di riferimento su una certa tematica di interesse, è necessario identificare anche la tipologia degli studi selezionati, tenendo in considerazione il fatto che non tutti i lavori scientifici hanno lo stesso ruolo e importanza nel panorama scientifico. Esiste infatti una gerarchia delle evidenze che dobbiamo conoscere e che deve guidarci nell'interpretazione dei risultati raccolti.

La **gerarchia delle evidenze** è rappresentata graficamente come una piramide (nota anche come piramide delle evidenze, **Figura 10.1**) che illustra i diversi livelli di evidenza, disponendo in cima le prove più solide, con una graduale riduzione del livello di robustezza delle evidenze man mano che si procede verso la base. Al vertice della piramide si trovano le sintesi della ricerca, come le revisioni sistematiche e le metanalisi, considerate le forme più robuste di evidenza scientifica. Si tratta di studi di sintesi, anche definiti **studi secondari**, che mettono insieme i risultati di altri studi precedentemente pubblicati da altri autori, definiti **studi primari**. Al di sotto delle sintesi, troviamo, appunto, gli studi primari, ossia

Rosita Gabbianelli

# Fondamenti di nutrigenomica e nutrigenetica



Inquadra e scopri  
i contenuti

La **nutrigenomica** studia l'impatto degli alimenti sul nostro genoma, analizzando come i componenti della dieta modulano l'espressione dei nostri geni. In questo processo sono coinvolti **meccanismi epigenetici** complessi, che regolano l'attività genica senza modificare la sequenza nucleotidica del DNA. Molti studi dimostrano che le scelte alimentari condizionano il nostro benessere, ma in che modo agiscono a livello molecolare? È possibile, attraverso l'alimentazione, contribuire a "programmare" la salute lungo l'arco della vita?

Integrando l'approccio biochimico con quello genetico, *Fondamenti di nutrigenomica e nutrigenetica* presenta in modo organico i risultati più rilevanti di queste discipline emergenti e fornisce gli strumenti concettuali e tecnici per interpretare correttamente i report e gli articoli scientifici di settore.

Nel capitolo 1 sono introdotte le **basi molecolari** per comprendere la nutrigenomica e l'epigenetica. I capitoli 2 e 3 analizzano in che modo la nutrizione durante la prima infanzia e nell'età adulta influenza il fenotipo e l'ere-

dità epigenetica. Il capitolo 4 è incentrato sul **microbiota** e sulla relazione tra stile di vita, dieta e composizione della comunità microbica intestinale. Il capitolo 5 esamina gli effetti del consumo di **alimenti ultraprocessati** sulla salute, mentre il capitolo 6 affronta l'impatto nutrigenomico delle **bevande salutari**.

I capitoli 7 e 8 introducono la **nutrigenetica**, che studia le risposte individuali agli alimenti in relazione alla variabilità genetica: il capitolo 7 si concentra sulle differenze genetiche nella specie umana e sulle interazioni tra DNA e nutrienti; e il capitolo 8 approfondisce il tema della **nutrizione personalizzata**. Il capitolo 9 propone un approfondimento dedicato alla **dieta mediterranea**. Infine, il capitolo 10 fornisce strumenti metodologici per orientarsi tra le fonti informative e affrontare in modo critico la **letteratura scientifica** di settore. Completano il testo una ricca *Bibliografia* e un *Glossario*.

Dal sito del libro è possibile accedere a test interattivi per l'autovalutazione e una *sitografia* di riferimento per approfondire.

**Rosita Gabbianelli** è professoressa ordinaria di Biochimica presso l'Università degli Studi di Camerino.

Con contributi di:

**Laura Bordoni**, professoressa associata presso l'Università degli Studi di Camerino;

**Fabio Caradonna**, professore associato presso l'Università degli Studi di Palermo;

**Flores Naselli**, ricercatrice presso l'Università degli Studi di Palermo.

## Le risorse digitali

[universita.zanichelli.it/gabbianelli](https://universita.zanichelli.it/gabbianelli)

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro.

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su [my.zanichelli.it](https://my.zanichelli.it) inserendo il codice di attivazione personale contenuto nel libro.

## Libro con Ebook

Chi acquista il libro nuovo può accedere gratuitamente all'Ebook, seguendo le istruzioni presenti nel sito.

L'accesso all'Ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

GABBIANELLI\*FOND NUTRIG/GENET LUM

ISBN 978-88-08-69943-5



9 788808 699435

7 8 9 0 1 2 3 4 5 (60H)