



NUTRIENTI e SUPPLEMENTI

INFORMAZIONE QUALIFICATA DA FONTI QUALIFICATE



Il portale rivolto ai professionisti della salute.
Notizie aggiornate e qualificate su nutrizione e integrazione alimentare



COMPOSTI NATURALI NELLA TERAPIA EPIGENETICA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI



POSTBIOTICI COME TERAPIA ADIUVANTE NELLA CURA DEL CANCRO



CICLI MESTRUALI IRREGOLARI: L'AIUTO DALLA DIETA CHETOGENICA

Composti naturali nella terapia epigenetica delle malattie cardiovascolari

■ Prove sempre più numerose mostrano il beneficio che i componenti dietetici esercitano sulla salute cardiovascolare attraverso effetti epigenetici. Una recente review, pubblicata sulla rivista scientifica internazionale *Nutrients*, ha preso in esame i meccanismi alla base di questi effetti, necessari per sviluppare interventi dietetici efficaci per prevenire e curare le malattie cardiovascolari (Cvd), fornendo utili indicazioni per la pratica clinica e per future ricerche. A parlarne, tre degli autori, **Paola Bontempo** dell'Università della Campania 'Luigi Vanvitelli', **Luigi De Masi** del Cnr e **Daniela Rignano** dell'Università di Napoli 'Federico II'.

► D.ssa Bontempo, da quali premesse nasce l'idea del vostro lavoro?

Le malattie cardiovascolari rimangono una delle principali cause di morbilità e mortalità. Queste malattie sono influenzate da una moltitudine di fattori: biochimici, genetici, am-

bientali, alimentari e comportamentali. Le modifiche epigenetiche hanno un ruolo cruciale nell'insorgenza e nella progressione delle Cvd. L'epigenetica, che regola l'attività genica senza alterare la struttura primaria del Dna, può modulare l'omeostasi cardiovascolare attraverso la metilazione del Dna, la modifica degli istoni e la regolazione dell'Rna non codificante o ncRna. Gli effetti degli stimoli ambientali sulle Cvd sono mediati da **cambiamenti epigenetici**, che possono essere reversibili e, quindi, suscettibili a interventi farmacologici. È noto che un **surplus di macronutrienti**, come una dieta ricca di grassi o, al contrario, carenze di nutrienti specifici, come folati e altre vitamine del gruppo B, possono influenzare l'attività delle Dna metiltransferasi e degli enzimi che modificano gli istoni, influenzando la crescita fetale, il metabolismo del glucosio e dei lipidi, lo stress ossidativo, l'infiammazione e l'aterosclerosi. Recenti studi in vitro e in vivo hanno delineato i meccanismi attraverso i quali diversi

composti di origine vegetale, nutrienti, composti alimentari e modelli dietetici possono influenzare l'epigenoma. Comprendere questi effetti nutrieigenetici è fondamentale per sviluppare interventi efficaci per combattere le Cvd.

► **Che tipo di review avete condotto?**

Questo lavoro di review approfondisce i meccanismi epigenetici generali, i loro ruoli regolatori nelle Cvd e il loro potenziale come strategia terapeutica per le Cvd. Esamina, inoltre, il ruolo dei composti naturali epigenetici nelle Cvd e il loro potenziale come strumenti di intervento per la prevenzione e la terapia.

► **Dr. De Masi, quali evidenze sono emerse dall'analisi dei dati?**

Molti composti naturali bioattivi sono stati studiati per il loro potenziale ruolo nella prevenzione e nel trattamento delle Cvd. I **polifenoli, tra cui i flavonoidi, curcuminoidi e stilbeni presenti nella frutta**, nella verdura e in altri derivati alimentari come il tè verde, il vino rosso e il cacao, formano un gruppo di bioattivi con azioni epigenetiche e cardioprotettive ben documentate. Diversi studi hanno confermato i loro effetti benefici sulla struttura e sulla funzione vascolare, sull'infiammazione e su molteplici fattori di rischio cardiovascolare. Per esempio, composti bioattivi quali **resveratrolo e curcumina o epigallocatechina** possono attivare le Sirt deacetilasi, istone deacetilasi o acetiltransferasi e, a loro volta, agire sulla risposta dei mediatori infiammatori. Molti dei benefici dei modelli dietetici cardioprotettivi, come la dieta mediterranea, sono correlati a modificazioni epigenetiche come la metilazione e l'espressione di geni legati all'infiammazione e alla risposta immunitaria. Tuttavia, mentre i loro effetti sull'epigenoma sono stati ampiamente studiati nel cancro, il loro ruolo nell'epigenoma cardiovascolare è ancora in gran parte inesplorato. Una comprensione completa di questi effetti epigenetici è fondamentale per sviluppare interventi dietetici efficaci per prevenire e curare le Cvd.

► **Quali i limiti dello studio?**

La dieta può svolgere un ruolo cruciale per la prevenzione e il trattamento delle Cvd. Alcuni componenti dietetici possono esercitare effetti epigenetici significativi che influenzano la salute cardiovascolare, ma i meccanismi attraverso cui i nutrienti e i modelli dietetici possono alterare l'epigenoma cardiovascolare rimangono elusivi. **La sfida della ricerca è determinare**



quali di questi effetti nutrieigenetici siano reversibili, in modo che le nuove scoperte si traducano in interventi efficaci per prevenire le Cvd o la loro progressione. Nonostante i risultati promettenti nelle attuali terapie epigenetiche per le Cvd, permangono ancora numerose sfide, come la mancanza di specificità ed effetti collaterali. Sono, pertanto, necessarie ulteriori ricerche per chiarire le complesse interazioni tra dieta, epigenetica e Cvd.

► **D.ssa Rigano, quali conclusioni se ne possono trarre?**

La comprensione dei complessi meccanismi molecolari alla base delle Cvd rimane una frontiera della ricerca biomedica. Negli ultimi anni si è assistito a un crescente riconoscimento del **potenziale terapeutico di vari epi-farmaci** nella gestione delle Cvd. In particolare, gli Hdac inibitori, tra quelli più ampiamente studiati, trovano applicazione nel trattamento di Cvd tra cui aterosclerosi, infarto miocardico e insufficienza cardiaca. Allo stesso modo gli inibitori della metilazione e dell'acetilazione degli istoni sono promettenti nel trattamento di condizioni come la patologia coronarica, l'infarto miocardico e l'ipertensione, nonostante gli effetti off-target che richiedono ancora ulteriori perfezionamenti. Le terapie basate su ncRNA, sebbene promettenti, incontrano ancora ostacoli tra cui le limitate prove funzionali e la necessità di solide validazioni cliniche.

► **Quali scenari si aprono su questo fronte e quali i filoni di ricerca più promettenti da indagare?**

L'epigenetica rappresenta una strada promettente sia per la diagnosi sia per la prevenzione e la terapia delle Cvd. **Studi recenti hanno fatto luce su come composti naturali, nutrienti, e modelli dietetici possano influenzare l'epigenoma**. I regimi dietetici cardioprotettivi, come la dieta mediterranea, possono essere correlati a cambiamenti epigenetici che regolano le risposte infiammatorie e immunitarie cruciali nella fisiopatologia delle Cvd. Il fiorente campo dell'epigenetica promette in modo sostanziale nuove strategie terapeutiche pionieristiche per le Cvd. Data la natura reversibile delle modifiche epigenetiche, i geni e le proteine che governano questi processi emergono come potenziali bersagli per trattamenti innovativi nelle Cvd. Un importante obiettivo della ricerca futura sui composti naturali sarà quello di sviluppare nuovi farmaci epigenetici con maggiore specificità, minori effetti collaterali, e minore resistenza ai farmaci per diversi tipi di Cvd.

Nicola Miglino

Postbiotici come terapia adiuvante nella cura del cancro

■ I postbiotici sono allo studio come potenziale strategia adiuvante nel trattamento antitumorale, insieme a chemioterapia e immunoterapia. L'argomento è stato oggetto di una recente review pubblicata su *Nutrients*, coordinata da Michele Ghidini, Unità operativa di Oncologia, Fondazione Irccs Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

► Dr. Ghidini, qual è, innanzitutto, la definizione di postbiotici?

I postbiotici sono prodotti a basso peso molecolare costituiti da frammenti formati durante il processo di fermentazione di batteri intestinali vivi. Questi possono includere sostanze come acidi organici, enzimi, peptidi e polisaccaridi, mentre, a differenza dei probiotici, non contengono batteri vivi. I postbiotici si possono trovare negli alimenti fermentati ma possono essere assunti anche attraverso integratori alimentari. Essi hanno una struttura chimica tale da garantire una lunga durata di conservazione e una stabilità necessaria per l'uso in determinati alimenti e integratori alimentari.

► Perché si stanno rivelando interessanti in ambito oncologico?

I postbiotici sono coinvolti in diversi meccanismi fisiologici, come la sana funzionalità intestinale, la modulazione del sistema immunitario e di alcuni processi metabolici. Nella malattia tumorale, i postbiotici hanno un ruolo rilevante nel potenziamento del microbioma intestinale, ovvero la vasta popolazione di microrganismi presenti nel tubo digerente. Vi sono ormai evidenze sempre più forti di come un microbioma intestinale alterato o non equilibrato possa favorire la proliferazione tumorale.

► Cosa ci dice, oggi, l'evidenza scientifica in questo ambito?

L'interesse della ricerca si è concentrato sul ruolo del microbioma intestinale e dei suoi metaboliti nella prevenzione e protezione dai meccanismi pro-tumorali. Gli studi clinici si sono principalmente concentrati sulla somministrazione di prebiotici e sul monitoraggio dei livelli di metaboliti del microbioma fecale piuttosto che sulla somministrazione diretta di postbiotici. Diversi studi hanno valutato gli effetti dei postbiotici a livello preclinico in linee cellulari e topi e, in par-

ticolare, sono state studiate molecole come l'acido lipoteicoico, i lipopolisaccaridi e gli acidi grassi a catena corta. Diversamente, gli studi clinici sull'uomo utilizzando postbiotici sono pochi e con risultati contrastanti. Sono stati principalmente testati gli acidi grassi a catena corta e la vitamina K.

► Quali i limiti e le opportunità?

I postbiotici, a differenza dei probiotici non richiedono la contestuale presenza di prebiotici, vedi fibre, a livello del microbioma intestinale per essere attivati. In aggiunta, non richiedono particolari condizioni ambientali per essere conservati, diversamente dai probiotici, che sono microrganismi vivi. Sempre in quanto non costituiti da microrganismi vivi, l'utilizzo dei postbiotici non è associato ad alcun rischio infettivo. Tra i limiti correlati all'utilizzo dei postbiotici vi è l'elevata variabilità interindividuale, dal momento che i livelli di postbiotici sono strettamente correlati alla composizione del microbioma intestinale, con variazioni in diverse condizioni fisiologiche o patologiche. In aggiunta, i postbiotici richiedono un processo di purificazione industriale potenzialmente lungo e oneroso, che può costituire un ostacolo allo sviluppo da parte delle ditte farmaceutiche.

► Perché ritenete più promettente l'uso dei cosiddetti simbiotici?

I simbiotici sono una combinazione di prebiotici e probiotici, coniugano l'attività dei microrganismi vivi con le fibre non digeribili e, a differenza dei postbiotici, mostrano una biodisponibilità più omogenea tra gli individui ed un'emivita più lunga.



► **Quali sono, dunque, le attuali prospettive nell'uso di post-biotici e simbiotici in oncologia?**

Sono sicuramente necessari ulteriori studi per valutare l'utilizzo dei postbiotici e simbiotici in ambito oncologico, dal momento che le evidenze attuali sono ridotte. Indubbiamente, i

postbiotici e i simbiotici possono avere un ruolo nel funzionamento del sistema immunitario, nella modulazione delle risposte infiammatorie e nell'interazione con il microbiota intestinale, tutti attori coinvolti nella risposta antitumorale.

Nicola Miglino

Cicli mestruali irregolari: l'aiuto dalla dieta chetogenica

■ Aumentare i chetoni nel sangue attraverso una **dieta chetogenica** o con una supplementazione può aiutare a dare regolarità ai cicli mestruali se non, addirittura, a riavviarli dopo lunghi stop. A suggerirlo, uno studio pubblicato su *Plos One* e condotto su 19 donne sovrappeso/obese di età compresa tra 34 e 44 anni. **Tre i gruppi esaminati:** per sei settimane, sette hanno seguito una dieta chetogenica, sei una dieta chetogenica combinata con integratori di sali chetonici e sei una dieta a basso contenuto di grassi. In termini generali, sia l'approccio chetogenico che quello a basso contenuto di grassi hanno portato a una perdita di peso clinicamente significativa, a una riduzione del grasso corporeo e al miglioramento di colesterolemia e sensibilità all'insulina. La frequenza mestruale veniva misurata con test autoriferiti bisettimanali.

Mentre le donne che seguivano diete a basso contenuto di grassi non hanno segnalato alcun cambiamento nei loro cicli mestruali, molto è accaduto tra coloro che avevano seguito un approccio chetogenico.

Undici delle tredici partecipanti in che avevano raggiunto la **chetosi nutrizionale**, infatti, hanno segnalato almeno un cambiamento nella frequenza mestruale, nell'intensità o in entrambi i casi durante l'intervento. Sei donne che non avevano il ciclo da più di un anno, lo hanno visto riattivarsi. Una partecipante di 33 anni ha avuto il ciclo per la prima volta dopo essere stata in chetosi nutrizionale per cinque giorni. Le due donne che non hanno segnalato al-

cun cambiamento nei loro cicli stavano assumendo contraccettivi orali, mentre le altre no.

“È stata solo la presenza di chetoni a modificare sostanzialmente il ciclo mestruale”, sottolinea **Madison Kackley**, autrice principale dello studio e docente di Scienze umane presso la Ohio State University. “La nostra ipotesi, dopo aver visto questi risultati, è che la presenza di chetoni possa avere ricadute su funzioni endocrine, cognitive e metaboliche. Nel nostro laboratorio, stiamo lavorando proprio per individuare i meccanismi che spiegano questa associazione: negli Stati Uniti, si stima che dal 5 al 7% delle donne in età riproduttiva trascorrono tre mesi senza ciclo ogni anno”.

Nicola Miglino



Nutrientisupplementi.it è un progetto editoriale di iFarma Editore Srl, nato con l'obiettivo di favorire, presso gli operatori sanitari, una corretta e documentata informazione scientifica su ciò che riguarda l'ambito della nutrizione e dell'integrazione.

Direttore editoriale: Dario Passoni • **Direttore responsabile:** Nicola Miglino

Per ricevere gratuitamente la newsletter settimanale: www.nutrientisupplementi.it • info@nutrientisupplementi.it