



NUTRACEUTICA E LIPIDOMICA

Nell'antica Grecia, Ippocrate aveva formulato il detto "Sia il cibo la tua medicina", indicando l'importanza del cibo per l'equilibrio psico-fisico dell'individuo e anticipando la futura consapevolezza sulle proprietà curative dei principi naturali contenuti nella dieta.

Nutraceutica

La nutraceutica (termine nato dalla fusione tra le parole "nutrizione" e "farmaceutica"), è la disciplina che studia quegli alimenti o parti di essi che hanno un effetto benefico sulla salute dell'uomo, contribuendo alla prevenzione di patologie cronico-degenerative, attraverso proprietà farmacologiche note (1). Ad esempio, le attuali linee guida internazionali (ESC/EAS) per la gestione della dislipidemia suggeriscono che i nutraceutici possano essere usati in combinazione o in alternativa (a seconda del rischio) ai farmaci ipolipemizzanti (2).

I nutraceutici sono nutrienti o composti bioattivi, spesso di origine vegetale o microbica, che vengono assunti regolarmente con la dieta, oppure ingeriti attraverso alimenti funzionali, cioè alimenti in grado di fornire benefici per una o più funzioni dell'organismo e ridurre così il rischio di malattia. La dieta mediterranea è molto ricca di alimenti nutraceutici, di cui numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato efficacia nel ridurre l'insorgenza di alterazioni del metabolismo (3).

L'esempio più evidente è quello dell'olio d'oliva. Il leggendario albero di ulivo e l'olio ricavato dai suoi frutti hanno accompagnato la storia dell'umanità. Ippocrate lo definiva "il grande guaritore" e Galeno riteneva che l'olio potesse curare "i mali del ventre", così come i Romani che definivano l'ulivo "la pianta più importante di tutte". La scienza moderna lo ritiene un alimento con forte attività anti-ossidante e anti-proliferativa, grazie alla sua componente polifenolica, con evidenze in vitro ed in vivo di capacità anti-proliferative su adenomi intestinali e cellule di carcinoma colo-rettale (4).

Diverse evidenze scientifiche hanno dimostrato il ruolo anti-proliferativo ed antiinfiammatorio degli acidi grassi omega-3 (5,6). In vivo è stato anche dimostrato che la dieta ricca di questi acidi grassi non solo inibisce il numero e il volume dei polipi intestinali nei topi APC^{Min+}, ma è in grado anche di invertire la loro formazione. In breve, somministrando una dieta ricca di acidi grassi omega-3, i polipi intestinali, che si erano formati nei topi mangiando dieta *standard*, diventavano più piccoli.

Anche per l'uva è stato dimostrato in *vitro*, su linee cellulari di carcinoma colo-rettale umano, che estratti polifenolici in essa contenuti sono in grado di inibire la proliferazione e la crescita cellulare, così come





AME per una Medicina Sostenibile

influenzare la morfologia della cellula, inibendo la sua capacità di migrazione (7). Questi dati supportano l'idea che l'uva, in qualità di nutraceutico, possa avere effetti salutistici e prevenire i meccanismi di ossidazione, infiammazione cellulare e metastatizzazione. Recentemente, studi clinici su volontari sani hanno dimostrato che l'assunzione giornaliera di uva (5 g/kg di peso) ha effetti anti-trombotici, influenzando i fattori della coagulazione (8).

Lipidomica

L'analisi molecolare che consente di studiare gli effetti salutistici degli alimenti è sicuramente l'analisi lipidomica, che studia la qualità e la quantità dei lipidi nella membrana cellulare, vero "pace-maker metabolico" del nostro corpo. È una tecnica innovativa di medicina molecolare, che permette la personalizzazione dell'approccio al paziente, al fine di riequilibrare eventuali deficit nutrizionali secondo l'effettiva necessità del singolo individuo.

Dal tipo di acido grasso presente nei fosfo-lipidi di membrana, è possibile valutare lo stato di fluidità delle membrane e quindi lo stato di salute e di funzionamento della cellula e dell'intero organismo (9). In base al compartimento osservato, è possibile ricavare diverse informazioni. L'analisi lipidica sul plasma circolante fornisce informazioni a breve termine, mentre l'osservazione della membrana mediante la lipidomica raccoglie un'informazione più stabile e comprensiva dello stato generale del soggetto (10). Pertanto, l'analisi lipidomica di membrana descrive una situazione che dipende dalle abitudini alimentari dell'individuo, nonché dallo stile di vita adottato, mettendo così in evidenza eventuali *deficit* nutrizionali.

La membrana cellulare da utilizzare per l'analisi lipidomica deve rispondere ad alcuni requisiti, pienamente soddisfatti dalla membrana del globulo rosso (11). Da un semplice prelievo ematico si vanno a selezionare gli eritrociti maturi, dal momento che la membrana dell'eritrocita comprende sia lipidi di provenienza endogena che esogena, riflettendo l'apporto dietetico a medio termine. Inoltre, l'eritrocita maturo non può più sintetizzare lipidi, perciò la sua stabilità di membrana dipende anche dagli scambi che effettua con le lipoproteine circolanti. Inoltre, la membrana dell'eritrocita presenta tutte le categorie di acidi grassi, compresi quelli che sono importanti mediatori di processi infiammatori e immunitari come gli omega-6. Infine, essendo la vita media dell'eritrocita di 120 giorni, il monitoraggio di un cambiamento nella biosintesi o apporto dietetico sulla composizione della sua membrana può essere ottenuto con prelievi a distanza di circa quattro mesi l'uno dall'altro.



AME per una Medicina Sostenibile

Alterazioni del profilo lipidomico della membrana del globulo rosso sono state associate a diverse patologie metaboliche, incluso il cancro (12,13). Ad esempio, recentemente, l'analisi lipidomica della membrana dei globuli rossi dei pazienti con steatosi severa ha dimostrato alterazioni nel contenuto degli acidi grassi saturi e dei polinsaturi della linea omega-6. Il profilo lipidomico alterato dei pazienti con steatosi veniva influenzato positivamente dall'attività fisica aerobica e da una dieta a basso indice glicemico. L'effetto sinergico di attività fisica e dieta era in grado di aumentare i livelli dell'acido eicosapentanoico (EPA) (un acido grasso polinsaturo omega-3) e di ridurre gli acidi grassi saturi, migliorando la fluidità della membrana.

Evidenze sperimentali hanno dimostrato la presenza di un alterato profilo lipidomico nei pazienti con cancro colo-rettale rispetto ai soggetti di controllo: una riduzione dei livelli totali degli acidi grassi polinsaturi omega-3 (omega-3 PUFA) e di conseguenza un più alto rapporto omega-6 PUFA/omega-3 PUFA. Inoltre, nei pazienti operati per carcinoma colo-rettale la presenza di metastasi sincrone si associava a un alterato profilo lipidomico di membrana.

Alla luce di quanto descritto, possiamo sostenere con rigore scientifico l'importanza dello studio dei cambiamenti del profilo lipidomico della membrana cellulare per comprendere lo scenario delle trasformazioni metaboliche che possono verificarsi in caso di insorgenza di una neoplasia. Questi cambiamenti possono portare ad alterare i livelli di idratazione e fluidità delle membrane cellulari e ad influenzare la trasduzione delle proteine coinvolte nella proliferazione cellulare, nell'apoptosi e nel differenziamento cellulare.

Conclusioni

L'alimentazione occupa un ruolo centrale nel contrastare le malattie legate al metabolismo e la dieta mediterranea si pone in prima fila come modello equilibrato di alimentazione.

Studi epidemiologici, clinici e sugli animali sostengono il ruolo dei nutraceutici nella prevenzione di molte malattie del metabolismo, dal momento che sono in grado di esercitare un'elevata azione anti-infiammatoria, anti-trombotica e anti-proliferativa.

Bibliografia

1. Siddiqui RA, Moghadasian MH. Nutraceuticals and nutrition supplements: challenges and opportunities. *Nutrients* [2020, 12: 1593](#).



AME per una Medicina Sostenibile

2. Mach F, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* [2020, 41: 111-88](#).
3. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* [2008, 337: a1344](#).
4. Barone M, Notarnicola M, Caruso MG, et al. Olive oil and omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress intestinal polyp growth by modulating the apoptotic process in *Apc^{Min/+}* mice. *Carcinogenesis* [2014, 35: 1613-9](#).
5. Notarnicola M, Tutino V, Caruso MG, Francavilla A. n-3 polyunsaturated fatty acids reverse the development of polyps in *Apc(Min/+)* transgenic mice. *Oncol Rep* [2016, 35: 504-10](#).
6. Notarnicola M, Tutino V, De Nunzio V, et al. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids inhibit tumor growth in transgenic *ApcMin/+* mice, correlating with CB1 receptor up-regulation. *Int J Mol Sci* [2017, 18: 485](#).
7. Gigante I, Milella RA, Tutino V, et al. Autumn royal and egnatia grape extracts differently modulate cell proliferation in human colorectal cancer cells. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [2020, 20: 1740-50](#).
8. Ammollo CT, Semeraro F, Milella RA, et al. Grape intake reduces thrombin generation and enhances plasma fibrinolysis. Potential role of circulating procoagulant microparticles. *J Nutr Biochem* [2017, 50: 66-73](#).
9. Hu T, Zhang JL. Mass-spectrometry-based lipidomics. *J Sep Sci* [2018, 41: 351-72](#).
10. Mukerjee S, Saeedan AS, Ansari MN, Singh M. Polyunsaturated fatty acids mediated regulation of membrane biochemistry and tumor cell membrane integrity. *Membranes (Basel)* [2021, 11: 479](#).
11. Coviello G, Tutino V, Notarnicola M, Caruso MG. Erythrocyte membrane fatty acids profile in colorectal cancer patients: a preliminary study. *Anticancer Res* [2014, 34: 4775-9](#).
12. Notarnicola M, Osella AR, Caruso MG, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: focus on new biomarkers and lifestyle interventions. *Int J Mol Sci* [2021, 22: 3899](#).
13. Tutino V, De Nunzio V, Caruso MG, et al. Elevated AA/EPA ratio represents an inflammatory biomarker in tumor tissue of metastatic colorectal cancer patients. *Int J Mol Sci* [2019, 20: 2050](#).