



Roberto Benelli - Stefania Capecchi

Epigenetica nutrizionale: la Dieta mediterranea

- prima edizione -

LILT Prato - 2025



SEDE DI
PRATO

Epigenetica nutrizionale: la Dieta Mediterranea (MeD)

◇ Prefazione	5
◇ L'Epigenetica	6
◇ Regolazione dell'espressione genica: meccanismi epigenetici..	8
◇ La Dieta mediterranea	12
◇ I fitochimici della Dieta mediterranea	13
◇ Regolatori metabolici ed epigenetici della MeD	14
◇ Composti della MeD regolatori di microRNA	16
◇ Xeno-miRNA della dieta mediterranea	17
◇ Abbreviazioni e Approfondimenti	20
◇ Bibliografia	27



SEDE DI
PRATO

Prefazione

L'**epigenetica nutrizionale** è una disciplina divenuta di grande attualità da quando, nel 1942, lo studioso Conrad Hal Waddington dette la prima definizione di epigenetica. Questa disciplina, in campo alimentare, studia le interazioni fra i nutrienti, le loro molecole attive, ed il DNA (acido desossiribonucleico) nucleare, ovvero il materiale organico che costituisce i geni. Sappiamo oggi che le sostanze attive del regime alimentare modulano l'espressione dei geni senza però modificare la sequenza dei nucleotidi, cioè l'ordine in cui essi sono disposti nei segmenti di acido nucleico. Tali cambiamenti risultano ereditabili e reversibili.

Se prendiamo in esame la dieta mediterranea (MeD), sappiamo che essa esercita attività preventiva in numerose malattie cronic-degenerative e nei tumori per lo stile di vita, il peculiare modello alimentare, la varietà dei nutrienti e la ricchezza dei composti attivi (fitochimici), che sono modulatori metabolici ed epigenetici. Numerosi nutrienti della MeD possono essere utilizzati come chemiopreventivi interferendo su alcuni processi quali la metilazione del DNA, le modifiche degli istoni e sui microRNA endogeni non codificanti. Queste molecole sono state scoperte nel 1993 dagli studiosi americani Victor Ambros e Gary Ruvkun. I loro studi hanno aperto un nuovo capitolo della biologia molecolare che permetterà di far luce su complessi fenomeni fisiopatologici. La disregolazione di queste molecole è infatti coinvolta in numerose malattie e nei tumori tanto che le loro ricerche hanno aperto la strada ad esami diagnostici e prognostici ma anche a terapie oncologiche mirate ed alla possibilità di attuare una chemioprevenzione selettiva. Modificatori epigenetici naturali e sintetici sono stati utilizzati in passato per la prevenzione dei tumori con lo scopo di attivare geni oncosoppressori e contrastare gli effetti degli oncogeni. Questa modalità di operare tuttavia non teneva conto della complessità dei meccanismi epigenetici e della scarsa specificità delle molecole utilizzate che agiscono sull'epigenoma, tanto che la rimozione del freno inibitorio epigenetico sui geni oncosoppressori poteva attivare geni oncogeni. La particolare complessità della materia richiede studi approfonditi per poter arrivare ad un utilizzo pratico in medicina oncologica e nelle attività di prevenzione.

Dr. Roberto Benelli M.D.

(Presidente LILT - Sede di Prato)

Prato, 15 Giugno 2025

L' EPIGENETICA

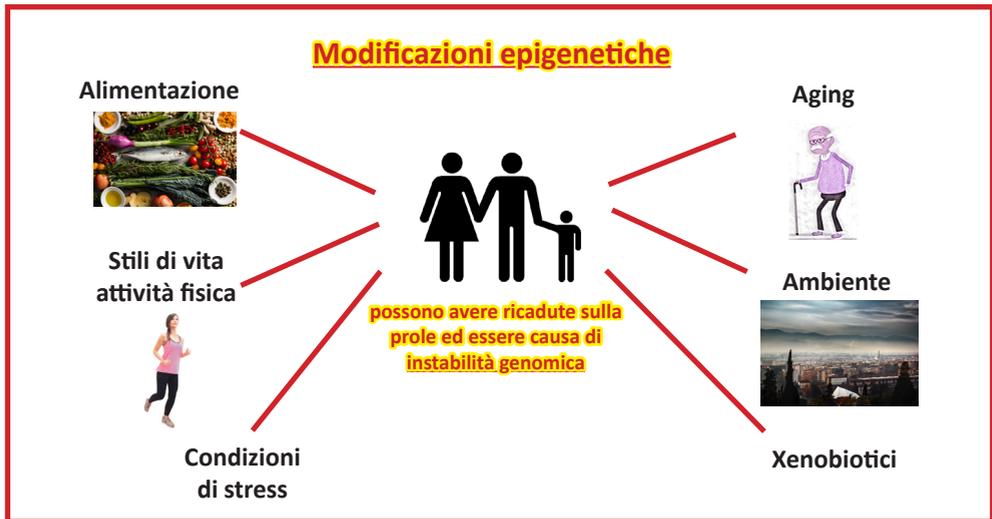
Il termine "**epigenetica**", dal greco "*epi*" (al di sopra)" e "*gennitikós*" (collegato all'eredità familiare), e quindi "**sopra la genetica**", è attribuito al biologo **Conrad Hal Waddington** (1905-1975) che, nel 1942, definì questa disciplina "**la branca della biologia che studia le interazioni causali fra i geni ed i loro prodotti e costruisce il fenotipo**".

Mentre il **genoma** è l'insieme dei geni del DNA che non sono soggetti a cambiamenti nel corso della vita, l'**epigenoma** è l'insieme delle molecole che rendono possibili cambiamenti della espressione dei geni senza però modificare la sequenza dei nucleotidi che compongono il DNA, cioè l'ordine di successione delle basi azotate nei segmenti di acido nucleico. Il **genoma** è stato paragonato ad una grande libreria in cui ogni "libro" rappresenta un gene. Su alcuni libri si trovano dei "post-it", ovvero delle etichette che indicano quali libri (geni), devono essere letti e quali no (Fig.). Il genoma può anche essere paragonato ad una grande orchestra che esegue un brano musicale utilizzando il solito spartito (DNA) ma le cui note sono interpretate in modo diverso o con strumenti diversi. L'epigenetica, in conclusione, studia i meccanismi di funzionamento del genoma e come i geni sono espressi in modo coordinato. **Modificazioni epigenetiche possono manifestarsi in risposta a segnali interni durante l'embriogenesi ed a segnali esterni che si manifestano nel corso della vita.** Segnali epigenetici sono rappresentati da: 1) **metilazione del DNA**, 2) **metilazione ed acetilazione degli istoni** e da 3) **RNA non codificanti** che modificano l'espressione dei geni. Fino a pochi anni fa l'insieme di tutto il DNA nucleare non codificante proteine, che rappresenta oltre il 90% del genoma umano, è stato definito DNA spazzatura (*junk DNA*), ovvero materiale inerte, di significato oscuro. Oggi invece è stato dimostrato il suo ruolo come meccanismo di regolazione epigenetica.



Il genoma può essere paragonato ad una grande libreria in cui ogni libro rappresenta un gene che può essere attivo o spento. Ad alcuni libri (geni) sono attaccati dei post-it che rappresentano i cambiamenti epigenetici ed indicano che possono essere letti.

In base alla diversa espressione si otterranno informazioni differenti anche se la libreria rimane sempre la stessa.



Modificazioni epigenetiche possono essere trasmesse da una cellula in fase di duplicazione alle cellule figlie ed anche dai genitori alla prole. Tali modificazioni possono contribuire all'esordio di numerose patologie compresi i tumori.

I segnali epigenetici influenzano il fenotipo, sono ereditabili ed in parte reversibili. Meccanismi epigenetici si manifestano ogni giorno durante tutto l'arco della vita. Se consideriamo l'organismo come un sistema aperto è possibile comprendere come qualsiasi fattore esterno/interno può interferire con il DNA nucleare e modulare l'espressione genica con effetti sul fenotipo. Fra i numerosi meccanismi risultano fattori personali e ambientali: lo stile di vita, le abitudini personali (fumo, alcol, sostanze illecite), l'attività fisica, la sedentarietà, le condizioni di stress, l'invecchiamento (*Aging*), l'inquinamento, gli xenobiotici (sostanze estranee all'organismo) ed i farmaci.

Il regime alimentare e la varietà dei cibi che vengono consumati ogni giorno sono da considerare sia modulatori metabolici sia agenti e modulatori epigenetici con effetti sull'espressione genica. È stato inoltre dimostrato che le scelte alimentari ma, più in generale, lo stile di vita dei genitori, possono avere ricadute sulla prole. I cambiamenti epigenetici che si verificano durante lo sviluppo embrionale hanno un maggior impatto sullo stato epigenetico dell'organismo in quanto interessano cellule staminali embrionali che sono caratterizzate da un notevole potenziale proliferativo e la capacità di differenziarsi in qualsiasi tipo di cellule. Se le modifiche del DNA persistono nel tempo possono portare a difetti di replicazione, all'arresto della trascrizione dell'RNA, o rappresentare modelli mutageni durante la sintesi degli acidi nucleici.

REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE GENICA: MECCANISMI EPIGENETICI

I meccanismi epigenetici comprendono: a) **la metilazione e la demetilazione del DNA**; b) **le modifiche degli istoni**; d) **gli RNA non codificanti**. Questi meccanismi richiedono un complesso sistema enzimatico regolatore, interagiscono fra loro e devono operare in perfetta sintonia perchè non si verificano disfunzioni nel funzionamento del genoma. Se le modificazioni epigenetiche avvengono in geni che codificano per soppressori tumorali compromettono l'attività antitumorale.

□ **Metilazione del DNA**

La metilazione del DNA consiste nell'aggiunta di gruppi metile (CH_3), ceduti dalla S-adenosil-metionina (SAM), sul nucleotide della citosina a formare 5-metil-citosina per azione di enzimi della famiglia DNA-metil-transferasi (DNMTs). Essa è la modificazione epigenetica più comune. **Quando gruppi metilici si legano al DNA impediscono la trascrizione dei geni e provocano il loro silenziamento.** La metilazione avviene, tipicamente, nelle isole CpG (citosina-fosfato-guanina) ovvero su lunghe porzioni di DNA caratterizzate dal susseguirsi di ripetizioni "CG" dove la lettera "p" indica il legame fosfodiesterico che lega uno zucchero all'altro sullo stesso filamento di DNA. Il processo è reversibile ad opera dell'enzima demetilasi. Un gran numero di geni è regolato da metilazione: se questa è inappropriata, aberrante, può causare instabilità del genoma ed aumentare il rischio di eventi patologici e di tumori. L'ipermetilazione di promotori di geni soppressori tumorali può silenziare questi geni e si verifica la perdita del controllo della crescita e della divisione cellulare. La metilazione del DNA può essere utilizzata nella diagnostica molecolare, come marcatore prognostico e come target terapeutico.

□ **Modifiche degli Istoni**

Le modificazioni degli istoni più comuni sono l'acetilazione e la metilazione. **L'acetilazione delle proteine istoni consiste nel trasferimento di un gruppo acetile ($-\text{COCH}_3$) sull'azoto della catena laterale (NH_3^+) degli istoni ad opera degli enzimi della famiglia istone acetiltransferasi (HATs).** Questo meccanismo è ricorrente e risulta reversibile (deacetilazione) per opera degli enzimi della famiglia istone deacetilasi (HDACs). L'acetilazione/deacetilazione degli istoni sono fenomeni che controllano la trascrizione genica modificando la struttura della cromatina.

L'**acetilazione** rilassa la struttura della cromatina e rende il DNA più accessibile agli enzimi che partecipano alla trascrizione genica favorendola. La **deacetilazione**, al contrario, rende più compatta la cromatina e ostacola la trascrizione cosicché i geni interessati rimangono inattivi. L'inibizione dell'istone-deacetilasi (HDACs) mantiene gli istoni nella forma acetilata e riattiva i geni che inducono la risposta immunitaria antitumorale.

□ **RNA non codificanti**

Il sequenziamento del genoma ha dimostrato che solo una piccola percentuale di DNA è trascritto in proteine ad opera dell'RNA messaggero (mRNA). La massima parte del DNA, considerata fino a pochi anni fa "DNA spazzatura", è invece trascritta in molecole di **RNA non codificanti**. Queste molecole esercitano un ruolo importante nella regolazione dell'espressione genica potendo attivare/disattivare geni specifici. **Fanno parte degli RNA non codificanti i miRNA, i siRNA, gli snRNA e gli lncRNA.** I microRNA rappresentano la componente più studiata.

► **miRNA**

miRNA (microRNA) sono una grande famiglia di acidi ribonucleici non codificanti per proteine, regolatori dell'espressione genica a livello post trascrizionale.

Si tratta di migliaia di piccole molecole di RNA endogeno, a singolo filamento, spesso costituite da 22 nucleotidi, anche se sono descritte molecole di 18-25 nucleotidi (*Shoib et al., 2023*).

La formazione di miRNA a livello cellulare è un meccanismo complesso che richiede l'attività enzimatica nel nucleo e nel citoplasma. **Le molecole di miRNA prodotte vengono identificate con numeri crescenti.** Forme mature identiche di miRNA generate in loci differenti, vengono indicate con lo stesso nome con l'aggiunta di un suffisso.

microRNA si legano all'RNA messaggero nel citoplasma cellulare e modulano l'espressione dei geni target a livello post-trascrizionale. Un miRNA può regolare l'espressione di diversi geni e più miRNA possono influenzare l'espressione di uno stesso gene. Le principali fonti utilizzate per misurare i miRNA sono rappresentate dalle cellule mononucleari del sangue. **miRNA esercitano la loro attività sia a livello cellulare sia al di fuori delle cellule potendo essere trasportati in molti fluidi organici** (sangue, urine, secrezione bronchiale, latte, saliva, liquido

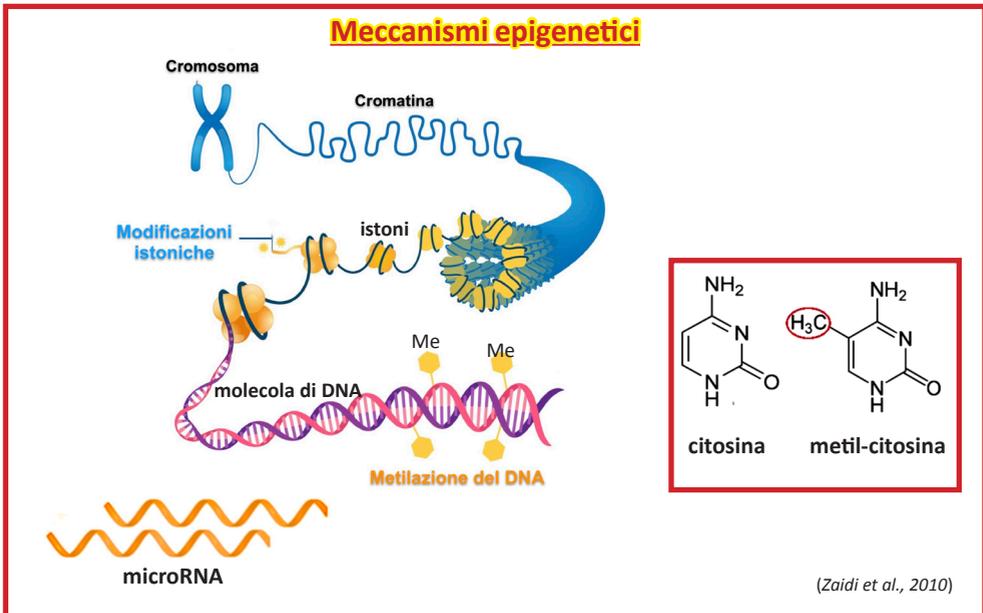
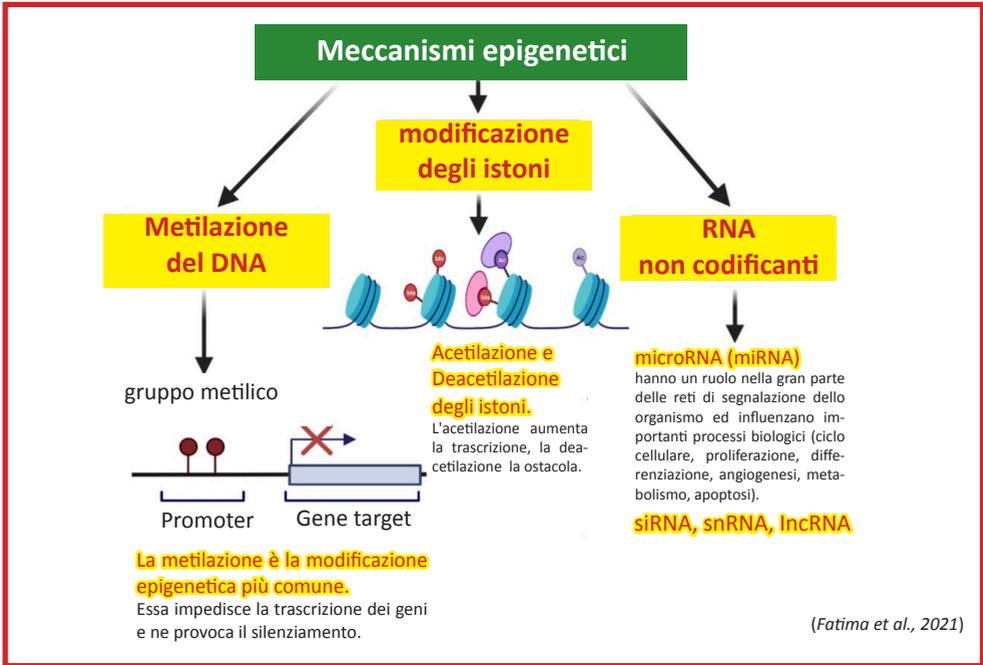
cerebrospinale). Rappresentano una forma di comunicazione genica da una cellula all'altra ed hanno un ruolo nella gran parte delle reti di segnalazione dell'organismo tanto da influenzare importanti processi biologici quali il ciclo, la proliferazione, la differenziazione cellulare, l'angiogenesi, il metabolismo, l'apoptosi. Sono essenziali per il normale sviluppo dei tessuti. Poichè si ritrovano diffusamente distribuiti, e ben conservati, nei campioni biologici possono essere utilizzati come biomarcatori diagnostici e prognostici, ma anche come target terapeutici. L'insieme di più miRNA che vengono trascritti da geni miRNA fisicamente vicini costituiscono "cluster microRNA". La disregolazione di queste molecole favorisce lo sviluppo di eventi patologici e di tumori: microRNA possono avere effetto oncogeno o oncosoppressore. **OncomiRNA** sono molecole altamente espresse nelle cellule tumorali e nel microambiente di tumori solidi. Esse sono in grado di influenzare la reattività delle cellule alle molecole di segnalazione. Possono spegnere geni oncosoppressori assumendo un ruolo centrale nella cancerogenesi, nella crescita neoplastica e nelle metastasi modulando fattori di trascrizione quali NF- κ B, molecole di segnalazione come mTOR, il ciclo cellulare, l'angiogenesi (Wu *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018; Pekarek *et al.*, 2023) (vedi approfondimenti).

► **siRNA** (*short interfering RNA*): sono una classe di molecole in grado di svolgere numerosi ruoli. Sono primariamente coinvolti nel *pathway* della *RNA interference* in grado di degradare l'RNA messaggero dopo la *trascrizione* impedendo così la *traduzione*. siRNA possono causare il silenziamento genico. Un esempio di modulazione epigenetica mediata dai siRNA è l'inibizione della trascrizione del gene EZH2 (*Enhancer of Zeste Homolog 2*) per l'enzima istone-lisina-metiltransferasi che è sovraespresso in numerose neoplasie tanto da rappresentare un target terapeutico.

► **snRNA** (*small nuclear RNA*): sono piccole molecole di RNA nucleare che hanno una funzione fondamentale nel processo di *splicing* (montaggio) che porta alla formazione di RNA messaggeri maturi.

► **lncRNA**: i *long non coding RNA* (lunghi RNA non codificanti) sono una classe eterogenea di RNA di oltre 200 nucleotidi con molteplici funzioni. Tra esse risultano la regolazione della trascrizione e del funzionamento di proteine ed RNA, l'organizzazione nucleare, il silenziamento di geni.

IncRNA possono legarsi al DNA, all'RNA ed a proteine. Gli IncRNA possono comportarsi sia come oncogeni sia come oncosoppressori. Un recente studio multicentrico, coordinato dal Prof. Tassone e sostenuto dalla AIRC, riporta la scoperta di un IncRNA non codificante con un ruolo chiave nello sviluppo e nella progressione del mieloma multiplo (tumore che origina dalle plasmacellule) resistente alle cure (*Morelli et al., 2023*).



LA DIETA MEDITERRANEA (MeD)

La **dieta mediterranea tradizionale** è basata su un alto consumo di cibi di origine vegetale, sulla varietà e stagionalità degli alimenti, un corretto stile di vita, la socializzazione. Questo regime alimentare è caratterizzato da un elevato consumo di cereali (carboidrati complessi e fibre dietetiche), verdure, legumi, frutta fresca, un moderato apporto di proteine animali, un consumo limitato di carne rossa, un basso contenuto di grassi totali con prevalenza dei monoinsaturi (olio extravergine di oliva), un ridotto consumo di grassi saturi e l'esclusione dei grassi idrogenati; inoltre un apporto di aromi, spezie, frutta a guscio, semi oleosi ed una moderata quantità di vino rosso (Tabella). **La MeD esercita attività preventiva delle malattie cronic-degenerative e dei tumori per il peculiare regime alimentare e l'apporto di fitochimici** di cui sono particolarmente ricchi gli alimenti di origine vegetale (Tabella). Sono oggetto di studio i meccanismi epigenetici attraverso i quali i composti bioattivi della MeD esercitano la loro attività per poterli impiegare come chemiopreventivi.

NUTRIENTI DELLA DIETA MEDITERRANEA

-CARBOIDRATI

sono forniti da cereali integrali a basso indice glicemico, legumi, frutta fresca.

-Cereali integrali: frumento, riso, orzo, mais, avena, segale. I chicchi interi dei cereali contengono amido, proteine, vit. gruppo B, vit. E, polifenoli, grassi soprattutto insaturi, fibra, minerali.

-PROTEINE

-Legumi e cereali, verdure, frutta a guscio, semi oleosi, carne bianca, uova, latte, yogurt, formaggi, ricotta, pesce azzurro.

-GRASSI SALUTARI

-Acidi grassi monoinsaturi: olio e.v.o., frutta a guscio, semi oleosi, arachidi, avocado

-Acidi grassi polinsaturi omega-3: noci, pesce azzurro, salmone selvaggio, semi di lino

-Acidi grassi saturi a catena corta (SCFA) quali l'acido butirrico che si forma per fermentazione di fibre solubili di legumi e frutta.

-VITAMINE E SALI MINERALI

-Vitamine idrosolubili (C,B) e liposolubili (A,D,E,K)

-Sali minerali: frutta, verdura e cereali integrali.

-FIBRA IDROSOLUBILE E INSOLUBILE

-Verdure, legumi, frutta fresca, frutta a guscio, cereali integrali, semi oleosi.

-AROMI E SPEZIE da utilizzare al posto del sale.

Nonostante i pregi della MeD soltanto il 5% della popolazione italiana la segue in modo corretto (*Cardamone et al., 2024. Indagine Arianna - ISS*).

I FITOCHIMICI DELLA DIETA MEDITERRANEA

- ACIDO BUTIRRICO**: prodotti lattiero-caseari, cibi ricchi di fibre (riso integrale, orzo, avena, crusca, frutta e verdura)
- ACIDO CLOROGENICO (acido caffeico - acido quinico)**: caffè, carciofo
- ACIDO ELLAGICO - ELLAGITANNINI**: melagrana, lamponi, fragole, mirtilli rossi, more
- ACIDO OLEICO** (ac. grasso monoinsaturo), **IDROSSITIROSOLO e TIROSOLO** (fenoli), **OLEOCANTALE, OLEACEINA, OLEUROPEINA e LIGSTROSIDE** (secoiridoidi): olio extravergine di oliva
- ANETOLO**: finocchio, coriandolo, anice stellato, aneto
- ANTOCIANINE**: uva nera, frutti di bosco, ciliegie nere, arance rosse, mela annurca, cavolo cappuccio rosso, fagioli azuki
- APIGENINA**: aromi (basilico, origano), camomilla, sedano
- CAPSAICINA**: peperoncino
- CAROTENE BETA (Carotenoide)** carote, anguria, zucca, arancia rossa, cachi, ciliegie nere
- CATECHINE, EPIGALLOECATECHINA-GALLATO (EGCG)** : tè verde
- CINARINA**: carciofo
- COMPOSTI ORGANO-SOLFURI: ALLICINA (diallil tiosulfinato), AJOENE, DISOLFURO DI DIALLILE, DIALLIL-TRISOLFURO, S-ALLIL-CISTEINA**: aglio, cipolla
- CURCUMIN-CURCUMINOIDI**: Curcuma longa
- EUGENOLO**: chiodi di garofano, basilico, cannella, pimento
- FISETINA, KAEMFEROLO, MIRICETINA**: fragole, mele, cachi, cipolle
- FITOSTEROLI**: oli vegetali, semi oleosi, noci, cereali, legumi
- FLAVANOLI, PRO-ANTOCIANIDINE**: cioccolato fondente (> 70% di cacao)
- FOLATI**: verdure a foglia verde, legumi, kiwi, fragole, arance, frutta a guscio
- GINGEROLO**: ginger (zenzero)
- ISOFLAVONI DELLA SOIA (Genisteina, Daidzeina, Gliciteina)**: tofu, fagioli di soia, latte di soia, tempeh, miso
- ISOTIOCIANATI (Sulforafano, erucina, fenetil-isotiocianato, indolo-3-carbinolo, di-indolil-metano)**: broccoli, broccoletti, cavolo bianco o cavolfiore, cavolfiore verde, cavolo verza, cavolo cappuccio rosso o viola, cavolo nero o cavolo toscano, cavolo riccio o Kale, rucola
- LICOPENE (Carotenoide)**: salsa, succo e sugo di pomodoro, anguria, arancia rossa, pompelmo
- LUTEINA E XEAXANTINA (Carotenoidi)**: frutta e verdura giallo-verde
- PARTENOLIDE**: partenio (amarella, amareggiola o erba marga)
- PIPERINA**: pepe nero
- QUERCETINA**: cipolla rossa, asparagi, mela rossa annurca, semi di chia, prezzemolo, capperi
- RESVERATROLO**: uva nera, arachidi
- SILIMARINA (miscela di silibina, silicristina, silidianina)**: cardo mariano
- TRICINA**: riso integrale

REGOLATORI METABOLICI ED EPIGENETICI DELLA MeD

Nutrienti della MeD si comportano sia come **modulatori metabolici**, sia come **modulatori epigenetici** in quanto regolano il metabolismo e modificano l'espressione dei geni.

► **La MeD esercita attività preventiva della sindrome metabolica.**

Questa condizione è caratterizzata da un insieme di manifestazioni (obesità, diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia) che espongono al rischio di malattie cronic-degenerative, cardiovascolari e tumorali. Ciò è possibile in quanto la MeD è un regime dietetico moderatamente ipocalorico che prevede il consumo giornaliero di verdure (3 porzioni) e frutta (2 porzioni) fresche di stagione. La ricchezza in fibre rallenta l'assorbimento degli zuccheri, previene picchi glicemici, l'assorbimento intestinale di grassi e conferisce il senso di sazietà. Riguardo al consumo di grassi la MeD prevede l'apporto di grassi mono e polinsaturi derivanti dall'olio extravergine di oliva, noci, mandorle, pistacchi, etc., limitando il consumo di grassi saturi (carni rosse, insaccati, formaggi stagionati) che, se in eccesso, sono responsabili di dislipidemia e del rischio di malattie cardiovascolari. La MeD inoltre è ricca di sostanze con attività antiossidante ed antinfiammatoria fra cui rientrano le erbe aromatiche e le spezie che permettono di ridurre l'assunzione di sale che esercita azioni nocive fra cui l'incremento della pressione arteriosa.

► **Nutrienti della MeD sono modulatori epigenetici** potendo inibire le DNA metiltransferasi (DNMT), l'istone-deacetilasi (HDAC), l'istone-acetil-transferasi (HAT) e modulare l'espressione di microRNA non codificanti (Tabelle pag.15-16). In ambito oncologico miRNA partecipano a processi quali l'infiammazione, la carcinogenesi, la progressione tumorale, le metastasi e sono in grado di favorire l'insorgenza di resistenza alle terapie.

Molti composti della MeD esercitano effetti antiproliferativi e/o pro-apoptotici attraverso la modulazione dell'espressione di uno o più miRNA non codificanti tanto da poter essere considerati veri e propri farmaci naturali. Fra le numerose molecole i polifenoli ed in particolare i **flavonoidi**, presenti nella frutta e nelle verdure, hanno destato notevole interesse potendo regolare importanti vie di segnale, inibire la proliferazione cellulare, indurre l'apoptosi, influenzare la progressione e la chemiosensibilità di cellule tumorali modulando l'espressione di microRNA oncogeni (*Helen et al., 2024*). Anche **composti organo-solfuri e acidi fenolici** esercitano attività salutari modulando i microRNA.

Fra le molecole si riconoscono: acido ellagico, apigenina, allicina, benzil-isotiocianato (BITC), diallil-disulfide (DADS), fenetil-isotiocianato (PEITC), indolo-3-carbinolo (I3C), da cui deriva di-indolil-metano (DIM), sulforafano, curcumina, epigallo-catechina-gallato (EGCG), fisetina, genisteina, gingerolo, oleaceina con il metabolita idrossitirosolo, oleocantale, oleuropeina, quercetina, resveratrolo, DHA (acido docosaesaenoico = acido grasso della serie omega-3).

Studi sperimentali in epigenetica nutrizionale sono condotti, in gran parte, su modelli murini. I topi infatti hanno un genoma simile a quello degli esseri umani nel quale si possono rilevare i segni evidenti di ciò che sta accadendo a livello molecolare. Utilizzando questi "biosensori epigenetici" è possibile testare e valutare gli effetti sulla metilazione e l'espressione genica di differenti regimi dietetici (*De Tommaso, 2021*).

INIBITORI DELLA DNA METIL-TRANSFERASI (DNMT)	
Acido ellagico	Apigenina
Curcumina	Di-indolil-metano (DIM)
Epigallo-Catechina-Gallato (EGCG)	Fenetil-isotiocianato
Genisteina	Indolo-3-Carbinolo (I3C)
Licopene	Quercetina
Resveratrolo	Selenio
Composti organosolfuri (Sulforafano, etc.)	
L'inibizione dell'enzima DNA metil-transferasi riduce la ipermetilazione in regioni specifiche del DNA. Questo meccanismo epigenetico può avere un effetto preventivo ed inibitorio nello sviluppo del cancro.	

INIBITORI DELLA ISTONE-DEACETILASI (HDAC)	
Acido butirrico (<i>Stein e Riber, 2023</i>)	Composti organo-solfuri
Curcumina	Genisteina
Gingerolo	Oleuropeina
Resveratrolo	
L'inibizione dell'enzima HDAC può riattivare geni pro-apoptotici che sono silenziati in cellule tumorali.	

INIBITORI DELLA ISTONE-ACETIL-TRANSFERASI (HAT)	
Curcumina, EGCG	
<i>(Thakur et al., 2014; Sturchio et al., 2018; Kusuma et al., 2024)</i>	

FITOCHIMICI DELLA MeD REGOLATORI DI microRNA NON CODIFICANTI			
Composto	Iporegola ↓	Iperregola ↑	Bibliografia
Acido ellagico (Ellagitannini)	miR-126		<i>Silacci, 2019</i>
Composti organo-solfuri (glucosinolati): BITC, DADS, PEITC, SFN, I3C			
BITC (Benzil-isotiocianato)	miR-221, miR-375	miR-99a-5p	<i>Shoab, 2023</i>
DADS (Diallil-disulfide)	miR-222	miR-21, miR-22 miR-34a, miR-134	
PEITC (Fenetil-isotiocianato)		miR-17, miR-21, miR-p27, miR-135a, miR-194	
SFN (Sulforafano)	miR-9, miR-19, miR-21, miR-23b, miR-92b, miR-326, miR-381, miR-382, miR-616-5p	miR-9-3, miR-124-3p, miR-200c	
I3C (Indolo-3-Carbinolo)		miR-34a	<i>Qi, 2022</i>
Curcumin	miR-21, miR-27a, miR-155, miR-186, miR-196	miR-15a, miR-16, miR-22, miR-34	<i>Mudduluru, 2011</i> <i>Smolarz, 2022</i>
DHA (Ac.docosaesaenoico)	miR-20a		<i>Zhang, 2020</i>
Epigallo-Catechina-Gallato (EGCG)	miR-19 miR-29b-1-5p	miR-384, miR-548	<i>Helen, 2024</i>
Fisetina	miR-146a, miR-148a		<i>Helen, 2024</i>
Genisteina	miR-155	miR-20a, miR-132, miR-145, miR-451, miR-1469, let-7	<i>Zhang, 2020</i>
Gingerolo		miR-27b, miR-103	
Oleaceina	miR-214-3p	miR-16-5p, miR-34a-5p miR-193a-3p e 5p	<i>Carpi, 2020</i>
Quercetina	miR-19, miR-34a, miR-103a-3p, miR-1275, miR-200b-3p	miRna let-7c miR-217	<i>Khan, 2021</i> <i>Helen, 2024</i>
Resveratrolo	miR-17, miR-21, miR-25	miR-15a, miR-18a-5p, miR-34a	<i>Zhang, 2020</i>

Xeno-miRNA della Dieta Mediterranea

Xeno-miRNA sono miRNA esogeni le cui fonti più importanti sono di tipo alimentare. Si ritrovano infatti in tutti gli alimenti (animali e vegetali) indipendentemente dal tipo di lavorazione.

Queste molecole, una volta assunte con gli alimenti, sono in grado di integrarsi nel profilo miRNA non codificante del ricevente e di regolare la sua funzione. Una volta assorbite dal tratto gastrointestinale, confezionate in vescicole, rilasciate nel flusso ematico e distribuite a cellule e tessuti, promuovono la salute o predispongono allo sviluppo di malattie incluso il cancro (*Martino et al., 2024*). Molti studi hanno messo in evidenza i potenziali benefici dei miRNA alimentari in numerose patologie. Xeno-miRNA altamente espressi negli alimenti possono infatti regolare vie di segnale, l'espressione di citochine infiammatorie, geni correlati con malattie metaboliche, cardiovascolari e tumorali, o anche ripristinare i livelli di miRNA che sono iporegolati nei tumori (*Roy et al., 2012*).

Molte tecniche sono state impiegate per la identificazione, la quantificazione ed il sequenziamento dei miRNA dietetici in alimenti, cellule e campioni animali/umani con risultati spesso contraddittori. È stata anche sviluppata un' applicazione Web, denominata Xeno-miRnet, per permettere ai ricercatori di esplorare il variegato e complesso mondo degli Xeno-miRNA (<http://xeno-mirnet.ca>) (*Fan et al. 2018*). Sono sicuramente necessarie tecniche affidabili per meglio chiarire il ruolo dei miRNA alimentari nella salute e nelle patologie umane (*Guzman-Lorite et al., 2023*).

Alimenti di origine vegetale (verdura, legumi, frutta, noci, cereali) della dieta mediterranea contengono una vasta gamma di Xeno-miRNA. Fra essi **miR-156e, miR-159, miR-162** sono stati selezionati come molecole adatte a studiare la loro biodisponibilità. È stato osservato che questi miRNA resistono ai processi di cottura e la loro presenza nelle feci aumenta con il consumo di alimenti vegetali mentre non vengono rilevati nel siero. Essi hanno come target geni coinvolti nella segnalazione cellulare e nel metabolismo e quindi esercitano un'attività modulatrice in fisiologia umana (*Diez-Sainz et al., 2023*). Anche **molecole quali miR-168-5p sono altamente rappresentate in alimenti vegetali** (*Link et al., 2023*). La dieta vegetariana è caratterizzata dall'incremento di questa molecola nelle feci, nella mucosa

gastrointestinale normale, nel cancro del colon-retto, nell'ascite dei pazienti con cirrosi ma non nel sangue (*Deveci et al. 2022; Martino et al., 2024*). Nei soggetti con cancro gastrico ed alti livelli di miR-168 è stata riscontrata una migliore sopravvivenza globale (*Link et al., 2023*). Nelle verdure crucifere sono presenti anche **miR-159a, miR-159b, miR-166a, miR-403**. miR-159 è espresso in maggior misura nei broccoli. La molecola si comporta da oncosoppressore nel cancro della mammella (*Chin et al., 2016; Xiao et al., 2020*). Migliaia di miRNA funzionali, diffusamente espressi nei cibi animali e vegetali, regolano l'espressione di proteine che partecipano ad importanti funzioni biologiche quali la crescita, la differenziazione, la proliferazione cellulare, l'apoptosi (*Zhang et al., 2020*). Nella studio "**dieta RESMENA**" (*Metabolic Syndrome Reduction in Navarra*) sono stati valutati gli effetti della dieta mediterranea sui livelli di miRNA nei globuli bianchi di 40 pazienti con sindrome metabolica. Lo studio dimostra che una dieta ipocalorica basata sui principi della MeD e della durata di 8 settimane riduce l'espressione di numerosi miRNA (miR-125, miR-130, miR-132, miR-155, miR-422) associati a condizioni infiammatorie, a processi adipogenici, aterogeni ed al cancro (*de la Iglesia et al., 2013*). In modo particolare l'espressione di miR-155-3p risulta iporegolata mentre let-7b è fortemente iperegolata per il basso consumo di lipidi e grassi saturi (*Marques-Rocha et al., 2016*). L'identificazione di Xeno-miRNA dietetici e la conoscenza della loro attività biologica, in termini di regolazione dell'espressione di microRNA endogeni, è sicuramente importante in nutrigenomica. Agenti dietetici della MeD sono allo studio come modulatori dei profili miRNA tumore associati che sono coinvolti nella cancerogenesi e nella progressione tumorale tanto da poter essere impiegati come chemiopreventivi. È noto che, nella maggior parte dei tumori, miRNA oncosoppressori sono repressi o completamente assenti. Poter riattivare queste molecole è sicuramente utile per una attività chemiopreventiva. Anche agenti della MeD demetilanti il DNA, gli inibitori HDAC, o la loro associazione possono riattivare miRNA oncosoppressori (*Parasramka et al., 2012*). Numerosi studi confermano gli effetti protettivi della MeD nelle malattie croniche, cardiovascolari, tumorali e la sostenibilità di questo regime dietetico da un punto di vista ambientale. Dal momento che il fattore energetico ed il contenuto in grassi sembrano avere il maggior impatto nella modulazione dei miRNA sarà sicuramente possibile identificare modelli dietetici che possono bilanciare gli effetti metabolici.

DIETA MEDITERRANEA: ALCUNI ALIMENTI DEL MENÙ EPIGENETICO



olio e.v.o.



broccoli



broccololetti



cavolo bianco



cavolo verza



cavolo cappuccio rosso



cavolo viola



cavolo riccio o kale



cavolo nero o toscano



rucola



fragole



frutti di bosco



uva nera



melagrana



cachi



cipolla rossa



aglio rosa



curcuma longa



zenzero (Ginger)



tè verde

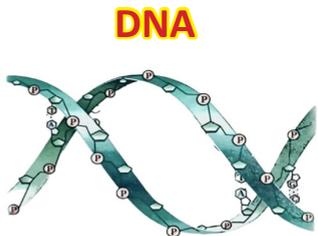
Abbreviazioni e Approfondimenti

- DNMT**: enzimi della famiglia DNA metiltransferasi
- HAT**: enzimi della famiglia DNA Istone-acetiltransferasi
- HDAC**: enzimi della famiglia DNA istone-deacetilasi
- EPIGENOMA**: insieme delle molecole che rendono possibili cambiamenti della regolazione dell'espressione e della struttura del DNA senza modificare la sequenza.
- Espressione genica**: processo attraverso il quale l'informazione contenuta in un gene viene convertita in una molecola funzionale (proteina).
- Fattori di trascrizione**: complessi proteici che legano il DNA in una regione specifica e regolano la trascrizione quando vengono attivati da altre proteine.
- Geni**: sono segmenti di acido desossiribonucleico (DNA) contenuti nei cromosomi. Essi sono portatori del codice per una specifica proteina o il codice per molecole di acido ribonucleico (RNA). Il numero dei geni codificanti per proteine è stimato in circa 20.000.
- Geni Oncogeni**: geni che, se costantemente attivati, stimolano la cellula a dividersi in maniera incontrollata ed attivano la cancerogenesi.
- Geni Oncosoppressori**: geni che partecipano alla divisione cellulare, alla riparazione di danni del DNA e ai processi di apoptosi (morte cellulare programmata). Ogni giorno si verificano da 10 a 20 mila danni al DNA che vengono regolarmente riparati da geni oncosoppressori che tuttavia possono mutare ed essere silenziati per disregolazione della metilazione del DNA, perdere la funzione di freno ed attivare la cancerogenesi.
- Genoma**: insieme dei geni presenti dell'organismo.
- Instabilità genomica**: geni oncosoppressori riparano continuamente danni del DNA il cui progressivo accumulo, dovuto al silenziamento ed alla inattivazione di questi geni, può portare ad **instabilità genomica** ed a mutazioni somatiche, condizione indispensabile per lo sviluppo di un tumore maligno in un tempo stimato in 5 - 20 anni.
- Isole CpG** (--C--Phosphate--G--): regioni del DNA in cui una citosina si trova vicino ad una guanina nella sequenza lineare delle basi. L'ipermetilazione delle isole CpG nelle regioni del promotore dei geni oncosoppressori si associa al loro silenziamento. L'ipometilazione è associata ad aumento di espressione di oncogeni.
- NF-kB** (*Nuclear Factor kB*): è un fattore di trascrizione, ovvero un complesso proteico presente nel citoplasma allo stato di riposo. Se viene attivato migra nel nucleo ed assume un ruolo di primo piano nella regolazione della risposta immunitaria, infiammatoria, nella proliferazione cellulare e nel cancro.
- promotore dei geni**: regione di DNA costituita da sequenze dette "consenso" a cui si lega RNA polimerasi per iniziare la trascrizione di un gene.
- Segnale PI3k/Akt-mTOR**: via di segnale implicata nella crescita, proliferazione, motilità, sopravvivenza cellulare. È sovraespressa nei tumori.
- Sequenza dei nucleotidi che compongono il DNA**: ordine in cui sono disposte le basi su un filamento della molecola del DNA.
- Traduzione**: processo mediante il quale l'mRNA, ottenuto dal DNA durante la trascrizione, viene espresso in proteine.

Acido desossiribonucleico nucleare (DNA)

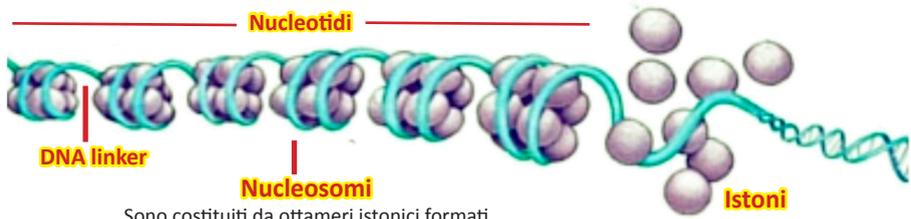
Il **DNA nucleare** è una macromolecola, lunga circa 2 metri lineari, che è contenuta nel nucleo della cellula, strettamente avvolto alle proteine ed impaccato in unità chiamate **cromosomi**. È costituito da un doppio filamento di **nucleotidi** avvolti insieme a formare la caratteristica **doppia elica**. Ha la funzione di custodire e trasmettere le informazioni geniche. L'acido desossiribonucleico è organizzato in **nucleosomi** ciascuno dei quali è composto da DNA arrotolato intorno a proteine basiche cariche positivamente, dette **istoni**, a formare la **cromatina**. Il nucleosoma permette alla lunga molecola di DNA di compattarsi per poter essere contenuta nel nucleo cellulare. Gli istoni sono costituiti da cinque differenti molecole (H1, H2A, H2B, H3, H4) che partecipano ai processi di regolazione dell'espressione genica. Istoni H1 connettono fra loro i nucleosomi (*DNA linker*). La **cromatina** si presenta in diversi stati di compattezza in base al momento funzionale della cellula. Durante la sintesi di RNA (trascrizione genica) essa è poco compattata, e quindi è distesa, così che l'informazione genica del DNA può essere letta. Una volta ottenuto lo stampo sotto forma di RNA, la doppia elica del DNA si richiude e ricompatta ed entra nella fase di quiescenza.

La trascrizione genica può avvenire solo sulle porzioni di DNA disteso, cioè non impacchettato nei nucleosomi, e le modifiche epigenetiche avvengono grazie a segnali (metilazione, acetilazione) su parti specifiche del DNA, note come "isole CpG", cioè regioni ad alta densità di siti di



DNA

Il **DNA** ha una struttura a doppio filamento: ciascun filamento è costituito da unità ripetitive di nucleotidi formati da uno **zucchero** (deossiribosio), un **gruppo fosfato** ed una **base azotata** pirimidinica (costituita dagli aminoacidi adenina e guanina) o purinica (costituita da timina e citosina). Le basi sono, due a due, complementari: l'adenina si può legare solo con la timina e la guanina con la citosina. I due filamenti sono uniti tra loro con i legami chimici che si stabiliscono tra le basi complementari di ciascun filamento.



Nucleotidi

DNA linker

Nucleosomi

Istoni

Sono costituiti da ottameri istonici formati da 8 proteine e collegati da DNA linker.

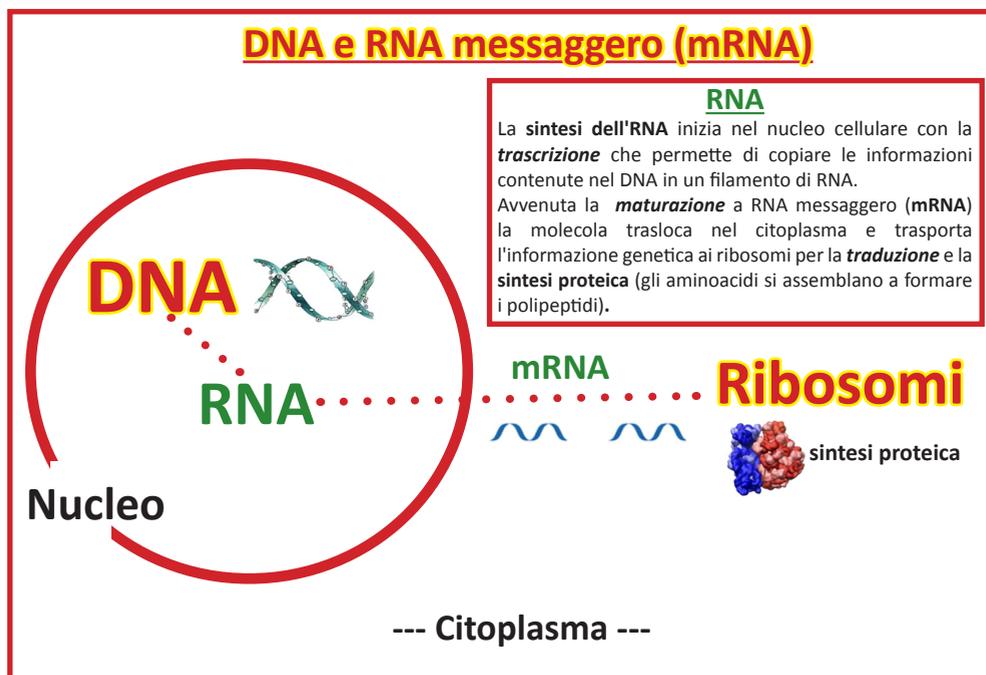
"citosina-fosfato-guanina" (CpG), promotori dei geni. Quando questi siti sono attivati particolari enzimi detti RNA-polimerasi danno inizio alla trascrizione.

Acido ribonucleico (RNA)

RNA è una molecola organica a singolo filamento formato da unità ripetitive di nucleotidi costituiti da uno zucchero (ribosio), uno o più gruppi fosfato ed una base azotata purinica (adenina e guanina) e pirimidinica (citosina e uracile).

La sintesi dell' acido ribonucleico (RNA) avviene nel nucleo della cellula dove la molecola di DNA, parzialmente srotolata ad opera dell'RNA-polimerasi, fa da stampo per la sintesi dell'RNA. Al termine di questo processo il trascritto di RNA si allontana e permette ai due filamenti del DNA di riavvolgersi in modo da ricostruire la doppia elica. Al processo di *trascrizione* segue la fase di *maturazione* che porta alla formazione di **RNA messaggero (mRNA)**. Questa molecola trasloca nel citoplasma dove si realizza la *traduzione*, cioè la sintesi proteica a livello dei ribosomi.

Solo una modesta percentuale di DNA nucleare è codificante, contiene cioè sequenze di nucleotidi che trasmettono le informazioni mediante RNA per la sintesi proteica. **Oltre il 90% del restante DNA, considerato in passato DNA spazzatura (*junk DNA*), è trascritto in molecole di RNA non codificanti, a singolo filamento, denominate **microRNA**. Esse rivestono un ruolo importante nella regolazione dell'espressione genica.**



microRNA (miRNA)

Negli anni '90 del 1900 gli studiosi **Victor Ambros** e **Gary Ruvkun** scoprono, nel verme nematode *Caenorhabditis elegans*, alcuni geni (*lin-4* e *let-7*) in grado di produrre RNA molto corti che furono denominati **microRNA**. Per questa scoperta hanno ricevuto il premio Nobel per la medicina nel 2024.

microRNA sono migliaia di piccole molecole di acido ribonucleico endogeno a singolo filamento non codificanti per proteine.

Sono considerati i principali regolatori dell'espressione genica a livello post-trascrizionale.

▶ microRNA vengono generati dal DNA nucleare non codificante, un tempo considerato DNA spazzatura. Si formano con un meccanismo complesso che richiede l'attività enzimatica nel nucleo e nel citoplasma. Inizialmente sono trascritti nel nucleo dall'RNA polimerasi, quindi traslocano nel citoplasma dove avviene la loro maturazione ed il legame con RNA messaggero;

▶ sono trasportati come miRNA circolanti in molti fluidi organici (sangue, urine, secrezione bronchiale, latte, saliva, liquido cerebro-spinale) ed esercitano la loro attività modulando l'espressione dei geni target ed interagendo anche con il microbiota intestinale (*Ionescu et al., 2022*);

▶ miRNA extracellulari possono essere degradati da esonucleasi presenti in fluidi corporei: per questo motivo sono impacchettati grazie a particolari meccanismi. Gli esosomi (vescicole extracellulari) sono i vettori primari adibiti al loro trasferimento da una cellula all'altra;

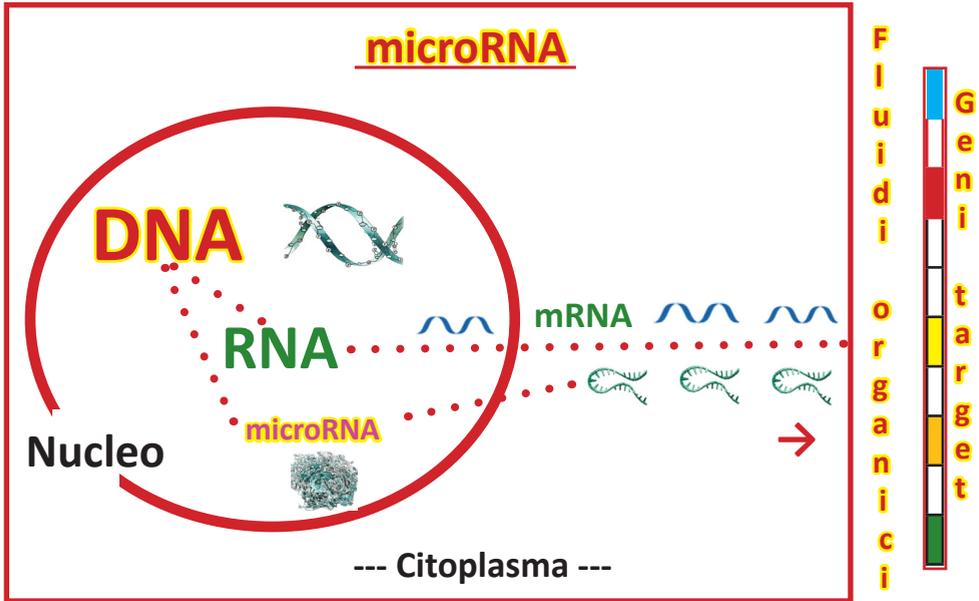
▶ svolgono un ruolo importante nella comunicazione intercellulare e possono essere impiegati come biomarcatori diagnostici, prognostici e come bersagli terapeutici;

▶ influenzano la reattività delle cellule alle molecole di segnalazione quando queste attivano gli specifici recettori;

▶ hanno un ruolo nell'infiammazione ed in numerose patologie. Nei tumori sono espressi in modo aberrante, regolano il metabolismo energetico e permettono il mantenimento di alti livelli di glicolisi in condizioni aerobiche per "effetto Warburg". Questo processo incrementa l'assorbimento del glucosio e la produzione di lattato che mantiene un microambiente acido (*Pedroza-Torres et al., 2019*).

▶ i fitochimici del regime alimentare regolano l'espressione dei miRNA
a) modulando fattori di trascrizione; b) inducendo modifiche epigenetiche;
c) interferendo, nel citoplasma, con i processi che sono associati alla maturazione dei microRNA.

Con questi meccanismi i fitochimici possono esercitare attività antitumorale e incrementare la sensibilità ai farmaci convenzionali (*Srivastava et al., 2015*).



Cluster microRNA

Sono un insieme di due o più miRNA che vengono trascritti da geni miRNA vicini e sono regolati da fattori genetici ed epigenetici. Regolano le funzioni cellulari (crescita, proliferazione, differenziazione, sviluppo, metabolismo, immunità, apoptosi, segnalazione dell'RNA messaggero, riparazione del DNA). La loro disregolazione è la causa di numerose malattie incluso il cancro. Molto studiato è il **cluster miR-17-92** localizzato sul cromosoma 13 e composto da sei miRNA. Esso può essere coinvolto nella tumorigenesi ed avere un ruolo nella diagnosi precoce del cancro gastrico (Li et al., 2017).

miRNA e Infiammazione (Inflamma-MIR)

Numerosi miRNA circolanti quali **miR-21**, **miR-34**, **miR-126**, **miR-195**, **let-7a**, **miR-146a**, **miR-155** possono essere considerati **inflamma-MIR** in quanto partecipano ai processi infiammatori modulando la via di segnale NF-kB e le risposte immunitarie dell'ospite in condizioni quali l'invecchiamento, le malattie cronico-degenerative ed il cancro (Cătană et al., 2015; Wu et al., 2018). **miR-155** è considerato uno dei miRNA pro-infiammatori di maggior interesse. La molecola è espressa in numerose cellule immunitarie (monociti, macrofagi, cellule B attivate, cellule T) e permette la traduzione della citochina TNF-alfa che è un attivatore di NF-kB. Il tessuto adiposo è una fonte importante di miRNA; essi rappresentano una nuova classe di adipochine che svolgono un ruolo nella carcinogenesi (Fodor et al., 2021). Inflamma-MIR possono essere impiegati come biomarcatori di condizioni infiammatorie croniche di basso grado. Accanto ad esse risultano miRNA con attività antinfiammatoria quali miR-7 e miR-10 (Das, 2022).

miRNA e TUMORI

La cancerogenesi è un processo complesso che deriva principalmente dalla combinazione di alterazioni genetiche e dalla disregolazione delle principali vie di segnale per interferenza con i meccanismi epigenetici. I miRNA, in qualità di disregolatori epigenetici, sono gli attori centrali nel controllo di fattori che sono la chiave dello sviluppo tumorale. Si riconoscono **miRNA oncogeni** (oncoMIR) quando hanno come target geni soppressori tumorali e **miRNA soppressori del tumore** (miRNA-TS) quando inibiscono l'espressione di proteine oncogene. La maggior parte dei meccanismi che modulano l'espressione degli oncoMIR sono collegati alla regolazione trascrizionale o post trascrizionale. I miRNA che promuovono la crescita tumorale (oncoMIR) inibiscono gli RNA messaggeri dei geni soppressori tumorali (TS) e sono quindi sovraespressi nel cancro. I miRNA TS soppressori tumorali, al contrario, inibiscono gli RNA messaggeri oncogenici e sono quindi sottoespressi nel cancro. I vettori primari adibiti al trasferimento di miRNA da una cellula all'altra sono rappresentati dagli esosomi. Questi ultimi sono attualmente considerati i principali attori per la comunicazione fra il tumore e le cellule stromali tumorali circostanti (microambiente tumorale), sostengono la progressione neoplastica e la soppressione immunitaria. Interazioni mediate da oncoMIR tra cellule tumorali ed immunitarie aprono la strada allo sviluppo di strategie terapeutiche mirate agli oncoMIR (*Otmani et al., 2022, 2024*). Ad oggi solo alcuni onco-miRNA sono ben caratterizzati.

Fra gli oncomiRNA le molecole meglio caratterizzate sono rappresentate da miR-10b, miR-17-92, miR-21, miR-155.

...**miR-10-b** è uno dei primi miRNA la cui espressione si è dimostrata aberrante nel cancro della mammella (*Ma, 2007*). Questa molecola è correlata con la progressione neoplastica e la scarsa sopravvivenza in numerose neoplasie (*Sheedy e Medarova, 2018*).

...**miR-17-92** regola numerosi processi biologici come il metabolismo, la proliferazione cellulare, la tumorigenesi, l'apoptosi. Si comporta come oncogeno ma, in alcuni casi, anche come oncosoppressore (*Zhao, 2022*).

...**miR-21** è disregolato in numerosi tumori e attiva importanti vie di segnale coinvolte nella cancerogenesi (*Gan et al., 2024*).

...**miR-155** è coinvolto in processi infiammatori, nell'infiammazione intestinale e nella colite ulcerosa (*Lynk, 2023*). Nei tumori regola la migrazione, l'invasione, la colonizzazione, le cellule staminali tumorali, la transizione epitelio-mesenchimale (EMT), il microambiente tumorale. Le vie di segnalazione mediate da miR-155 rappresentano possibili bersagli

per la terapia molecolare del cancro (*Moutabian et al., 2023*). Molti studi dimostrano che la disregolazione di miRNA può indurre chemioresistenza influenzando i geni legati alla proliferazione cellulare, al ciclo cellulare ed all'apoptosi (*Silacci et al., 2019*). miRNA possono anche indurre radiosensibilizzazione o radioresistenza (*Zhang, 2022*). Studi condotti su vari tipi di leucemia hanno contribuito ad una migliore comprensione della patogenesi di queste neoplasie ematologiche ed hanno portato alla identificazione di alcuni microRNA come biomarcatori diagnostici e prognostici e come potenziali target terapeutici (*Testa e Pelosi, 2022*). Molti miRNA hanno un ruolo importante nei processi quali lo sviluppo e la progressione tumorale e possono essere il bersaglio di più agenti chemiopreventivi. Dallo studio di questi miRNA possono derivare informazioni utili per la comprensione dei meccanismi antitumorali di tali agenti (*Yi et al., 2013*).

microRNA e Tumori	
miRNA	Tumori
miR-10-b	Mammella, Colon-retto, Stomaco, Fegato, Pancreas, Polmone, Rino-faringe, Melanoma (<i>Sheedy, 2018</i>)
miR-17-92	Mammella, Ovaio, Polmone, Stomaco, Colon-retto
miR-21	Colon-retto, Stomaco, Polmone, Mammella, Prostata, Rene, vescica, Ovaio, Tumori cerebrali (Glioma, Glioblastoma)
miR-106a	Colon-retto, Pancreas, Prostata
miR-122	si comporta da oncogene e da oncosoppressore (<i>Zhang et al., 2024</i>)
miR-124-3p	...è un oncogene nel cancro del seno ...è un soppressore tumorale in numerosi tumori (vescica, neoplasie ematologiche)
miR-155	Linfomi e Leucemie aggressive, Tumori gastro-intestinali/Colon-retto, Pancreas, Polmone, Seno
miR-159	oncosoppressore nel cancro della mammella
miR-182	Polmone
miR-196	Stomaco
miR-196a	Mammella, Pancreas
miRNA-200a, 200b, 200c, miR-141, miR-429,	Ovaio (miR-200c è altamente espresso nel carcinoma dell'ovaio)
miR-217	promuove lo sviluppo neoplastico in molti tumori
miR-221/222	Stomaco, Prostata
miR-221, miR-222, miR-146b	Tiroide

Bibliografia

- Acevedo-Espinola R. et al.** Epigenetics and diet: how does food regulate our genes? Food Research, 2024.
- Anastasiadou E. et al.** Cobomarsen an oligonucleotide inhibitor of mR-155 (...). Clin Cancer Res, 2021.
- Bononi I.** I microRNA: i loro geni e i loro target. Uni. di Ferrara, Corso di Laurea, 2016.
- Boshra S.A.** Flaxeed oil fraction reverses cardiac remodelling at a molecular level (...). BMC Compl Med Therapies, 2024.
- Caprara G.** Mediterranean-Type dietary pattern and physical activity (...). Nutrients, 2021.
- Cardamone E. et al.** Adherence to Mediterranean Diet and its main determinants in a sample of italian adults (...). Frontiers in Nutrition, 2024.
- Carpi S. et al.** The extra-virgin olive oil polyphenols oleocanthal and oleacein counteract inflammation-related gene and miRNA expression in adipocytes by attenuating NF-kB activation. Nutrients, 2019.
- Carpi S. et al.** miRNA modulation and antitumor activity by extra-virgin olive oil polyphenol oleacein in human melanoma cells. Frontiers, 2020.
- Castejon M.L. et al.** Ligstroside aglycon, an extra virgin olive oil secoiridoid, prevents inflammation (...). Food & Function, 2022.
- Catana CS et al.** Inflammation-miRs in aging and breast cancer (...). Front in Med, 2015.
- Chin A.R. et al.** Cross-kingdom inhibition of breast cancer growth by plant miR-159. Cell Research, 2016.
- Chodur G.M., Steinberg F.M.** Human microRNAs modulated by diet (...). Advances in Nutrition, 2024.
- Das K.** The role of microRNAs in inflammation. Int. J. Mol. Sci., 2022.
- de la Iglesia R. et al.** Beneficial effects of the RESMENA dietary pattern (...). Int. J. Mol. Sci., 2013.
- DeLucas M. et al.** The impact of diet on miRNA regulation and its implications for health. Nutrients, 2024.
- De Tommaso A.** Epigenetica e nutrizione. Science Edition, 2021.
- Deveci G. et al.** Xeno-miRs and circulating miRNAs as novel biomarkers in certain disease. Biologics, 2022.
- Diez-Sainz E. et al.** microRNA from edible plants reach the human gastrointestinal tract and may act as potential regulators of gene expression. J Phys Bioch, 2024.
- Ding G. et al.** Fisetin inhibits proliferation of pancreatic adenocarcinoma by inducing DNA damage (...). Cell Death Dis, 2020.
- Dulbecco R.** I geni e il nostro futuro. Sperling & Kupfer Editori S.p.A, 1995.
- Fabiani R. et al.** Epigenetic modifications induced by olive oil and its phenolic compounds: a systematic review. Molecules, 2021.
- Fam Y. et al.** Xeno-miRNet: a comprehensive database and analytics platform to explore xeno-miRNAs and their potential targets. Peer J, 2018.
- Fatima N. et al.** Role of flavonoids as epigenetic modulators in cancer prevention and therapy. Frontiers in Genetics, 2021.
- Fodor A. et al.** MicroRNAs: the link between the metabolic syndrome and oncogenesis. Int J Mol Sci, 2021.
- Gan L. et al.** MicroRNA-21 in urologic cancers (...) Front Cell Dev Biol, 2024.
- Gil-Zamorano J. et al.** Intestinal miRNAs regulated in reponse to dietary lipids. Sc Reports, 2020.

Guo J. et al. MicroRNA-155 and its exosomal form (...). *Cell Biol Toxicol*, 2024.

Guzman-Lorite M. et al. Extraction, detection and determination of dietary microRNA. *Trends in Food Science & Technology* 135, 2023.

Hashemi M. et al. Pre-clinical and clinical importance of miR-21 in human cancer (...). *Pharm. Res.*, 2023.

Helen H. et al. Flavonoids as modulators of miRNA expression in pancreatic cancer (...). *Biom & Pharm*, 2024.

Ionescu R.F. et al. The interplay between gut microbiota and miRNAs in cardiovascular diseases. *Frontiers*, 2022.

Kenanoglu S. et al. Implication of the Mediterranean diet on the human epigenome. *J Prev Med*, 2022.

Khan K. et al. Quercetin and microRNA interplay in apoptosis regulation in ovarian cancer. *Curr Pharm Des*, 2021.

Kiani A.K. et al. Modern vision of the mediterranean diet. *J Prev Med HYG*, 2022.

Kusuma I.Y. et al. Anticancer effects of secoiridoids (...). *Nutrients*, 2024.

Li H. et al. The miR-17-92 cluster as a potential biomarker for the early diagnosis of gastric cancer (...). *Oncotarget*, 2017.

Link et al. The translational impact of plant derived Xeno-miRNA miR 168 in gastrointestinal cancers and preneoplastic conditions. *Diagnostics*, 2023.

Ma L. et al. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*, 2007.

Marques-Rocha J.L. et al. Expression of inflammation-related miRNAs in white blood cells from subjects with metabolic syndrome after 8 wk of following a mediterranean diet-based weight loss program. *Nutrition*, 2016.

Martino E. et al. Dietary epigenetic modulators (...). *Nutrients*, 2024.

Mazaheri-Tehrani S. et al. The association between anti-neoplastic effects of curcumin and urogenital cancers. *Biom Res Inter*, 2024.

Morelli E. et al. A mir17HG-derived long non coding RNA provides an essential chromatin scaffold for protein interaction and myeloma growth. *Blood*, 2023.

Moutabian H. et al. MicroRNA-155 and cancer metastasis (...). *Pathol. Res. Pract.*, 2023.

Mudduluru G. et al. Curcumin regulates miR-21 expression and inhibits invasion and metastasis in colorectal cancer. *Biosci Rep*, 2011.

Naderi R. et al. The effect of garlic and voluntary exercise on cardiac angiogenesis in diabetes: the role of miR-126 and miR-210. *Arq Bras Cardiol*, 2019.

Olivieri F. et al. Circulating inflamma-miRs in aging and age-related diseases. *Front Genetics*, 2013.

Otmani K. et al. OncomiRs as non coding RNAs having functions in cancer (...). *Frontiers*, 2022.

Otmani K. et al. The regulatory mechanisms of oncomiRs in cancer. *Biom. Pharm.*, 2024.

Parasramka M.A. et al. MicroRNA, diet, and cancer (...). *Mol. Carc.*, 2012.

Pasculli E. et al. The role of exogenous microRNAs on human health (...). *Nutrients*, 2024.

Pedroza-Torres A. microRNA in tumor cell metabolism (...). *Frontiers Oncol*, 2019.

Pekarek L. et al. An overview of the role of microRNA on carcinogenesis (...). *Int J Mol Sci*, 2023.

Qi Y. et al. Indole-3-Carbinol stabilizes p53 to induce miR-34a (...). *Pharm*, 2022.

Quintanilha B.J. et al. Nutrigenomics: role of microRNA and nutrition in modulating inflammation and chronic diseases. *Nutrients*, 2017.

Romani M. *Epigenetica*. Ed. Zanichelli, 2021.

Roy S. Expression of miR-34 is lost in colon cancer which can be reexpressed by a novel agent CDF. *J Hematol Oncol*, 2012.

Serrelli G. e Deiana M. Extra virgin olive oil polyphenols (...). *Cells*, 2020.

Shargh Z. et al. Combined effect of exercise and curcumin on inflammation associated microRNAs and cytokines in old male rats (...). *Heylon*, 2025.

Sheedy P., Medarova Z. The fundamental role of miR-10b in metastatic cancer. *Am J Cancer Res*, 2018.

Shen L. Cooked pork-derived exosome nanovesicles mediate metabolic disorder - microRNA could be the culprit. *J. Nanobiotechnology*, 2023.

Shoab S. et al. Prospective epigenetic actions of organo-sulfur compounds against cancer (...). *Cancers*, 2023.

Silacci P. e Tretola M. Pomegranate Ellagitannins (...). *Nutr Food Sci*, 2019.

Smolarz B. et al. miRNA in cancer (review of literature). *Int J Mol Sci*, 2022.

Srivastava S.K. et al. Modulation of microRNA by phytochemicals in cancer. *Biom Res Int*, 2015.

Stein R.A. e Riber L. Epigenetic effects of short-chain fatty acids from the large intestine on host cells. *Microlife*, 2023.

Sturchio E. et al. *Epigenetica e nutrizione (...). Progetto di ricerca pilota*. Ministero della salute, INAIL. Ed. 2018.

Szczepanek J. et al. MicroRNA as a potential molecule in cancer. *Cells* 2022.

Testa U., Pelosi E. MicroRNA in leukemia. In: *MicroRNA From Bench to Bedside*. Edited by: Junjie Xiao. Academic Press, 2022.

Thakur V. et al. Plant Phytochemicals as epigenetic modulators: role in cancer chemoprevention. *AAPS Journal*, 2014.

Wang L. et al. Cellular and molecular mechanisms of pomegranate (...). *Int Biol*, 2011.

Wang J. et al. Beneficial effects of ginger *Zingiber officinale* Roscoe on obesity and metabolic syndrome: a review. *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 2017.

Wang P. et al. mTOR signaling-related miRNA and cancer involvement. *J Cancer*, 2018.

Wu J. et al. MicroRNA roles in NF- κ B signaling pathway in cancer. *Front Imm*, 2018.

Xiao J. *MicroRNA From bench to bedside*. Academic Press, 2022.

Yi B. et al. MicroRNA and cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res*, 2013.

Zaidi K.S. et al. Architectural epigenetics (...). *Mol. Cell. Biology*, 2010.

Zhang B. et al. Targeting miRNA by natural products (...). *Biom. & Pharm.*, 2020.

Zhang P. Overview of micro-RNA. In: *MicroRNA From Bench to Bedside*. Edited by: Junjie Xiao. Academic Press, 2022.

Zhang J. Role of miRNA-122 in cancer. *Int J Oncol.*, 2024.

Zhao W. et al. The miR-17-92 cluster: Yin and Yang in human cancers. *Cancer Treat Res Commun*, 2022.

Zollo M. et al. Ruolo dei microRNAs in medicina. *Frontiere*, 2007.



SEDE DI
PRATO

Epigenetica nutrizionale: la Dieta Mediterranea (MeD)

Dr. Roberto Benelli M.D.

Presidente LILT sede di Prato

Dott.ssa Stefania Capecchi

Biologa - Nutrizionista

Dott.ssa Elena Cecchi

Biologa

Si ringraziano:

le dottoresse Benedetta Marchesini, Costanza Fatighenti, lo staff della LILT con Chiara Pastorini, Martina Gianassi, Martina Antenucci, Daniela Cosci, Silvia Marchi ed il fotografo Giovanni Fatighenti.



 **LILT**
LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
prevenire è vivere

SEDE DI PRATO