

2. CONGRESSO NAZIONALE ARNA

TAVOLA ROTONDA “NUTRIGENOMICA E SALUTE DELL’UOMO”

Donato Matassino^{(1) (2)}

‘Biodiversità-nutriepigenomica’

Milano, 22 ottobre 2007

- 1. Introduzione. 2. Biodiversità. 3. Nutrizione personalizzata. 4. Conclusioni.
5. Opere citate.**

(1) Cattedra di Zootecnica generale e Miglioramento genetico - Dipartimento di Scienze biologiche e ambientali- Università degli Studi del Sannio – via Porta Arsa, 11 – 82100 Benevento – Italia - email: matassino@unisannio.it

(2) ConSDABI - *National Focal Point* italiano della FAO (NFP.I - FAO) per la tutela del germoplasma animale in via di estinzione nell’ambito della Strategia Globale FAO per la gestione della risorsa genetica animale (GS-AnGR, *Global Strategy for the Management of Farm Animal Genetic Resources*) – Centro di Scienza Omica per la Qualità e per l’Eccellenza nutrizionali - Contrada Piano Cappelle - 82100 Benevento – Italia - Tel.: +39 0824 334300; Tf.: +39 0824 334046; email: consdabi@consdabi.org; Internet: www.consdabi.org

Sommario

L'uomo non può essere considerato un'entità biologica 'invariante' nel tempo e nello spazio, ma un 'essere vivente' che lungo l'arco della sua vita - dall'embrione al feto al bambino all'adolescente all'adulto all'ultrasessantenne all'ultraottantenne all'ultracentenario- richiede un 'regime alimentare diversificato' al quale il 'sistema nutrizionale' deve rispondere con oculatezza e con competenza; la risposta del 'sistema' è ancora più impegnativa se si considera che un 'regime alimentare' varia anche in relazione ad alcune funzioni 'biologiche' (gravidanza, allattamento, attività agonistica, status patologico, ecc.) e 'intellettuali' esplicate quotidianamente. L'impegno del 'sistema nutrizionale' diviene ancor più laborioso alla luce delle dinamiche acquisizioni sulla struttura e sulla funzione del genoma, nonché sulle relazioni di tipo cibernetico entro il genoma e tra il genoma e il microambiente in cui esso è inserito; acquisizioni, queste, che evidenziano sempre di più la 'irriducibile complessità' della cellula (scatola nera) nella sua specifica costituzione e nella sua vita relazionale. La diversificazione alimentare, quindi, non può prescindere dal progredire di tali conoscenze, specialmente se viene implicato l' 'aspetto fenotipico' della 'qualità' del prodotto alimentare, considerata nei suoi molteplici e innumerevoli effetti sul 'benessere del consumatore'; effetti, questi ultimi, che dipendono dal ruolo che peculiari componenti 'nutrizionali', 'extranutrizionali' e 'salutistici' svolgono una volta ingerite. Da questi presupposti, si evidenzia il grande potenziale della disciplina 'nutriepigenomica' intesa come la conoscenza degli effetti delle predette componenti ('nutrizionali', 'extranutrizionali' e 'salutistici') sulle modalità di espressione della struttura genetica di un individuo in un determinato microambiente. Prospettivamente, tale disciplina apre la strada alla formulazione di raccomandazioni nutrizionali 'quasi sartoriali' per 'categorie' di consumatori - anche clinicamente ben definite - e quindi a una più accurata ed efficace azione di prevenzione e di tutela della salute della popolazione.

Abstracts

Human being cannot be considered, spatially and temporally, an 'invariant' biological entity but he is a 'living being' who, throughout his life - from embryo to child to adult to oversixty-year old to overeighty-year old to over a hundred-years old person - needs a 'diversified diet' to which the nutritional system must give an accurated and qualified answer; such an answer is even more compelling if we consider that a 'nutritional regimen' is variable in relation to some daily 'biological' (pregnancy, nursing, competitive sport, disease status) and 'intellectual' activities. The commitment of 'nutritional system' is increasingly difficult in the light of dynamic knowledge about genome structure and function, as well as about cybernetic relationships within genome and between genome and its microenvironment; this knowledge shows even more the 'irriducibile complexity' of the cell (black box) in its composition and its relational life. Therefore, the nutritional diversification is indissoluble from progress of this knowledge, especially if the 'phenotypic aspect' of quality, in its various effects on 'human welfare and well being' is taken into account; these effects depend on the organic role played by peculiar 'nutritional', 'extranutritional' and 'health' components after their ingestion.

These considerations suggest the great potential of 'nutriepigenomics', considered as knowledge of the effects of the above components ('nutritional', 'extranutritional' and 'health') on the expression pattern of individual genetic structure in a certain microenvironment. Perspectively, this branch opens a way to the formulation of nutritional recommendations 'like tailors' for consumer classes, also clinically well defined, and hence an effective action of prevention and safeguard of people health.

1. Introduzione

Le conoscenze sul tema da trattare sono documentate da una *'vasta letteratura'*, in cui spesso sperimentazioni *'diverse'*, talvolta *'contrastanti'* per *'impostazione'* e per *'risultati'*, forniscono un *'coacervo di acquisizioni'* che di norma rimodella concetti *biologici* e *comportamentali* ritenuti invariati. L'argomento è di viva attualità, di notevole valenza scientifica e operativa, nonché molto futuristico, emblematico e complesso [1].

L'ontogenesi di un organismo è la conseguenza di un'interazione *'unica'* e *'complessa'* tra segmenti di *DNA*, *RNA* regolativo, proteine e ambiente esterno nonché di interazioni molecolari *casuali* e *non* all'interno delle singole cellule. L'utilizzazione dei principi nutritivi è la *conditio sine qua non* per garantire la continuità di qualsiasi processo vitale; il funzionamento corretto di un organismo vivente e delle sue componenti, manifestandosi ed esprimendosi attraverso lo scambio continuo di comunicazioni *inter-* e *intra-cellulari* con un *'comportamento cibernetico'*, è influenzato dall'alimentazione, segnatamente dalla nutrizione [2].

Nel *'linguaggio comune'*, il termine *'nutrizione'* è inteso come sinonimo, anche se meno frequentemente utilizzato, di *'alimentazione'*. Dal punto di vista *'scientifico'*, tuttavia, *'nutrizione'* e *'alimentazione'* vanno riferiti ad aspetti diversi del processo di scambio di *'materiale'* e di *'energia'* fra *'ambiente'* e *'organismi viventi'*; pertanto, è bene fare una *'precisazione semantica'* sul diverso significato dei due termini.

La *'nutrizione'* concerne lo studio e la valutazione dei bisogni dei *'nutrienti'* nelle varie *'condizioni fisiologiche'*, nonché degli equilibri e dei rapporti ai fini del *'benessere dell'uomo'*, soprattutto in chiave preventiva; la *'nutrizione'* comprende così, fondamentalmente, modi, misure, meccanismi, risultati dell'introito e dell'utilizzazione di quanto fornito dagli alimenti, con i relativi equilibri/squilibri e con i conseguenti effetti fisiologici/ patologici.

L' *'alimentazione'* è intesa come ricerca, e sua applicazione, sugli alimenti che pone particolare attenzione alla problematica *'qualità'* e *'sicurezza'* delle risorse disponibili e alle più convenienti condizioni di produzione e di uso per il *'benessere dell'uomo'* [3, 4]. Questa *'precisazione semantica'*, sul piano concettuale e operativo, si è resa importante anche se è implicito, comunque, che, per le connessioni *'interne'* ed *'esterne'* dei sistemi *'alimentazione'*-*'nutrizione'*, le linee di confine sfumano e i due concetti si intersecano su aree relative ai multiformi aspetti del *'regime alimentare'* e su tematiche di reciproco coinvolgimento che sono interscambiabili.

L'uomo non può essere considerato un'entità *biologica* *'invariante'* nel *tempo* e nello *spazio*, ma un *'essere vivente'* che richiede, lungo l'arco della sua vita (dall'embrione al feto al bambino all'adolescente all'adulto all'ultrasessantenne all'ultraottantenne all'ultracentenario), un *'regime alimentare'* diversificato al quale il *'sistema nutrizionale'* deve rispondere con oculatezza, con competenza e con convinzione; tale risposta è ancora più impegnativa se si considera che il *'regime alimentare'* varia anche in relazione allo *status* *'fisiologico'* (gravidanza, allattamento, attività agonistica, patia, ecc.) e *'intellettuale'* [4, 5, 6, 7, 8, 9].

La complessità del *'sistema nutrizionale'* sembra aumentare anche alla luce delle dinamiche acquisizioni su *'struttura'* e su *'funzione'* del genoma, nonché su *'relazioni cibernetiche'* entro il *'genoma'* e tra il *'genoma'* e il *'microambiente'*, di cui il cibo costituisce parte fondante; acquisizioni, queste, che evidenziano sempre di più il ruolo fondamentale della *'irriducibile complessità'*¹ di una cellula (*scatola nera*) nella sua specifica costituzione e nella sua vita relazionale. A tal proposito, mi piace riportare una riflessione di Behe M.J. [10]: *"La ricerca ha provato che il fondamento della vita, la cellula, è gestita da una complessa e sofisticata macchina molecolare. Ci sono, letteralmente, piccoli camion e piccoli autobus molecolari che lavorano nella cellula e piccoli motori fuoribordo che le permettono di muoversi"*.

Ippocrate, padre della medicina, sosteneva *"fa che il cibo sia la tua medicina, che la medicina sia il tuo cibo"*; il suo pensiero si basava sulla convinzione che gli alimenti fossero in grado di influenzare quello che Egli chiamava *'calore'* dell'organismo, e più in generale la *'genesì delle malattie'*. Anche il filosofo Feuerbach L., padre del pensiero materialista moderno e precursore di Marx K. sulla via del socialismo scientifico, ammoniva che *'l'uomo è ciò che mangia'* e che *'per pensare meglio dobbiamo alimentarci meglio'*. In chiave salutistica, questi avvertimenti sono rimasti spesso inascoltati nell'Occidente, mentre le *'antiche medicine orientali'* da millenni sostengono la correlazione tra *'cibo'* e *'salute'*. Oggi, invece, questi concetti sembrano essere al passo con i tempi e sempre maggiore è la convinzione che per il raggiungimento di un dinamico stato di *'benessere'* dell'uomo, l'*'alimentazione'*, segnatamente la *nutrizione*, è un fattore determinante.

Non si può disconoscere che l'*'imperativo etico'* della scienza è la ricerca della verità in modo disinteressato; questa ricerca non sempre è in armonia, cioè in sintonia, con i continui cambiamenti degli interessi socio-economico-politici della mosaica organizzazione umana presente sul pianeta Terra [11].

2. Biodiversità

Le abitudini alimentari dell'uomo hanno subito profondi cambiamenti nel corso del XX secolo. Nel dopoguerra, fino agli anni '70, il cibo veniva considerato unicamente come *'fonte energetica alimentare'*; in tale ottica, la politica

¹ L'espressione *'irriducibile complessità'* è stata definita da Behe M.J. [10] *"un singolo sistema costituito da diverse parti che, interagendo tra loro, contribuiscono a una funzione 'fondamentale'; la rimozione di una qualsiasi delle suddette parti compromette il funzionamento del sistema stesso"*.

agroalimentare è stata orientata verso l'*ottimizzazione quantitativa delle produzioni*. Tale politica ha contribuito, soprattutto nelle società '*opulente*', a incrementare il consumo di alimenti, con conseguenti fenomeni di '*iper nutrizione*' e di diffusione delle cosiddette '*malattie complesse del benessere economico*' [12,13].

La selezione da parte dell'uomo, orientata verso elevati livelli produttivi, ha comportato una perdita di '*diversità biologica*' quanto mai allarmante; meccanismo, quest'ultimo, che negli ultimi decenni ha subito una repentina accelerazione; l'uomo, dunque, con le sue attività produttive ha modificato profondamente la base ecologica del mondo vivente e, in molti casi, il danno arrecato è stato irreversibile. Infatti, all'interno di una specie addomesticata, si è perseguito l'obiettivo di privilegiare lo sviluppo di poche varietà o di tipi genetici su cui è stata effettuata una elevata pressione selettiva. Conseguentemente, la '*biodiversità*'² o '*diversità biologica*' si è gravemente ridotta, causando una perdita notevole non solo per gli operatori agricoli, ma anche per l'intera società per la concomitante riduzione della '*diversità nutrizionale*' ed '*extranutrizionale*'.

La riduzione della '*biodiversità*' o '*diversità biologica*' o '*diversità nutrizionale*' ed '*extranutrizionale*' è oggi uno dei problemi di maggiore rilievo. Se da un lato l'erosione genetica delle popolazioni autoctone (animali e vegetali) di limitata diffusione prosegue ininterrottamente, dall'altro sembra crescere la sensibilità degli operatori interessati per invertire questo *trend*. Molteplici azioni in difesa della '*biodiversità*' animale e vegetale sono state intraprese negli ultimi anni; altre sono attualmente allo studio per individuare, per conservare e per promuovere le popolazioni e le *cultivar* a rischio di erosione genetica. Dopo la Convenzione sulla Diversità Biologica di Rio de Janeiro³, il concetto e le problematiche relative alla '*biodiversità*' si sono diffuse e moltiplicate in numerose iniziative legislative di ricerca, di programmazione e di gestione del *bioterritorio* nei diversi Stati e all'interno di questi nelle diverse Regioni.

Metrick A. e Weitzman, M.L. [14] e Ollivier L. [15] hanno evidenziato con procedure matematico-statistiche la possibilità di redigere una lista di priorità dei tipi genetici autoctoni (*TGA*) da preservare riguardante contemporaneamente un *TGA* '*raro*' e un *TGA* '*unico*' giungendo a concludere che "*nella classificazione di priorità un TGA 'raro' può precedere geneticamente un TGA 'unico'*".

La '*biodiversità*' non è la semplice somma del numero di specie che popolano il pianeta Terra, ma è indice di '*covariazione*'; ovvero, tutte le specie che popolano un determinato microagroecosistema, sempre '*dinamico*' nel tempo, si influenzano reciprocamente, risentono dell'effetto dei fattori abiotici e rappresentano anche il frutto di *trasferimenti 'naturali'* di geni (segmenti di *DNA* codificanti *polipeptidi*) sottoposti a '*verifiche combinatorie*' di lunga durata [13].

Recentemente, Dunning Hotopp J.C. *et al.* [16] hanno rilevato che il genoma del batterio *Wolbachia pipientis*⁴ (Hertig 1936) è quasi interamente inserito nel genoma del moscerino *Drosophila ananassae* (Doleschall, 1858); almeno il 2 % dei segmenti di *DNA* integrati nel genoma di *Drosophila* sarebbe funzionalmente attivo. Segmenti di *DNA* di ceppi batterici appartenenti al genere *Wolbachia* sono stati individuati anche nei genomi di altre specie di invertebrati. Da questa scoperta gli Autori traggono alcune considerazioni:

- (a) l'integrazione di segmenti di *DNA* eterologhi è molto più frequente di quanto si ritenesse;
- (b) i fenomeni d'integrazione potrebbero consentire alle specie interessate di acquisire rapidamente nuove caratteristiche indipendentemente dalle mutazioni puntiformi.

La comparsa di nuovi fenotipi, per quanto imprevedibile, non è una '*produzione dal nulla*', ma una trasformazione di '*precedenti potenzialità*' grazie alle quali gli organismi partecipano attivamente alla '*costruzione*' del microambiente in cui vivono. Bergson H. [17] aveva proposto, nell'opera "*L'èvolution créatrice*", il termine '*creativo*' nel senso di '*èlan vital*' (slancio vitale) per indicare '*la capacità di produrre un flusso continuo di novità evolutive*'.

Domanda. La '*biodiversità*' è il prodromo per giungere a una ottimizzazione della nutrizione personalizzata?

Risposta. La '*diversità biologica*' è da considerare elemento necessario, se non insostituibile, per il mantenimento generale dell'equilibrio ecologico nonché presupposto indispensabile per raggiungere continui e diversificati traguardi di '*biopoiesi*' e di nuove prospettive di prevenzione e di terapie scaturenti da una sana e razionale utilizzazione dello

² Il termine '*biodiversità*' è stato proposto per la prima volta in occasione del *Forum Nazionale sulla Biodiversità* (Washington, 1986) ed è attribuito a Rosen W. G. che fuse in un'unica parola l'espressione *Biological Diversity*; dopo la Conferenza di Rio de Janeiro (1992), tale termine si è diffuso nel lessico italiano.

³ Secondo la Convenzione sulla Diversità Biologica, ratificata a Rio nel 1992 durante la Conferenza sull'ambiente e sullo sviluppo, la '*diversità biologica*' è intesa come la "*variabilità tra organismi viventi costituiti da tutte le fonti possibili inclusi gli ecosistemi terrestri, marini e acquatici e i complessi biologici di cui questi sono parte, comprendendo, quindi, la diversità all'interno della specie, tra le specie e degli ecosistemi*". La Commissione europea definisce la '*biodiversità*' come la "*variabilità della vita e dei suoi processi. Essa include tutte le forme di vita, dalla singola cellula ai complessi organismi e processi ai percorsi ed ai cicli che collegano gli organismi viventi alle popolazioni, agli ecosistemi e ai paesaggi*" (DG AGRI 1999).

⁴ *Wolbachia pipientis* (Hertig, 1936): batterio molto diffuso in grado di infettare il 20% di specie di insetti, nonché altri invertebrati; in particolare, *Wolbachia* colonizza come endosimbionte l'apparato riproduttore dell'ospite e passa da una generazione femminile alla successiva soltanto attraverso le uova infette; per assicurare la sua diffusione, *Wolbachia* può sbilanciare il rapporto sessi dell'ospite alla nascita a favore del sesso femminile secondo meccanismi biologici diversi: (a) morte dei maschi infettati; (b) '*incompatibilità citoplasmatica*', per cui le uova di femmine '*sane*' fertilizzate da sperma proveniente da maschi '*infetti*' non sono vitali; tale incompatibilità induce la *partenogenesi 'telitoca*' in specie di insetti aplo-diploidi; l'incompatibilità citoplasmatica non si manifesta quando una cellula uovo '*infetta*' viene fertilizzata da sperma '*infetto*' o da sperma '*sano*'.

'immenso arsenale informativo (biomolecole)' epigeneticamente a disposizione dell'essere umano, essenziale per il progresso medico, biologico, agricolo e scientifico in genere. Solo un ampio spettro di segmenti di DNA è garanzia di una possibilità di evoluzione o di cambiamento in grado di consentire il divenire degli essere viventi soddisfacendo le loro mutevoli esigenze. Il germoplasma autoctono animale e vegetale, a cui sono connessi sistemi di allevamento e/o di coltivazione 'locali' (tradizionali), può costituire una fonte naturale di alimenti dotati di proprietà 'salutistiche' in grado di soddisfare le richieste del consumatore di alimenti 'funzionali'; a esempio, molecole, presenti nei vegetali destinati all'alimentazione animale e non adatte all'utilizzazione diretta da parte dell'uomo, vengono rese 'biodisponibili' per l'uomo stesso grazie all'importante ruolo dei tipi genetici autoctoni animali quali 'traduttori biologici'.

In tale contesto, la 'diversità biologica' svolgerebbe un ruolo cardine per la sostenibilità salutistica e sanitaria con riflessi positivi anche per la nutrizione personalizzata.

3. Nutrizione personalizzata

La nutrizione personalizzata è identificabile con un 'profilo nutrizionale individuale'; esso deve tendere a specificare una meta nutrizionale 'peculiare' e 'variabile' in base a status fisiologico entro la categoria demografica del consumatore, specialmente in relazione al suo grado di vulnerabilità o di rischio. L'identificazione di un eventuale 'profilo nutrizionale individuale' potrebbe essere, parzialmente, supportata dalla cosiddetta 'nutriepigenomica'.

La 'nutriepigenomica' si identifica con la conoscenza degli effetti delle biomolecole 'nutrizionali', 'extranutrizionali' e 'salutistiche' presenti in un alimento sulle modalità di espressione della 'struttura genetica' o 'corredo genetico' di un individuo in un determinato microambiente; la 'nutriepigenomica' può essere considerata un nuovo settore della medicina molecolare; settore che si interessa del rapporto tra 'nutrizione', 'costellazione genetica individuale' e 'microambiente'; quest'ultimo è da ritenere di fondamentale importanza nella genesi di un fenotipo⁵.

Quanto finora sostenuto è in perfetta sintonia con il 'suggerimento pre-scientifico' di Ippocrate: "Un buon stato di salute richiede la conoscenza della costituzione primaria dell'uomo e delle potenzialità degli alimenti, sia di quelli naturali che di quelli gestiti dall'uomo".

L'esigenza di conoscere

- (a) un eventuale 'profilo nutrizionale individuale';
- (b) i vari 'determinanti molecolari' di molte 'patie', specialmente di quelle su base nutrizionale;
- (c) l'alimento nelle sue varie caratteristiche (chimiche, organolettiche, sensoriali, nutrizionali, ecc.)

induce la ricerca a prospettare sistemi/approcci sempre più innovativi che sono individuabili grazie alla 'scienza omica'. Pertanto, la 'nutriepigenomica' non può prescindere dai continui progressi sia della 'individual omics' (omica del consumatore) sia della 'food omics' (omica degli alimenti).

L'omica degli alimenti permette di identificare e di caratterizzare le informazioni molecolari di interesse 'nutrizionale salutistico' appartenenti a prodotti di origine animale o vegetale, nonché a prodotti di origine microbica o fungina. Inoltre, essa è illuminante delle innovazioni nell'arte culinaria basata sulla 'cucina molecolare'. Fra l'altro, l'omica degli alimenti:

- (a) contribuisce alla formulazione di nuove 'specifiche tecniche' dell'etichettatura;
- (b) verifica se la composizione di un alimento è in accordo con le 'specifiche tecniche' dell'etichettatura;
- (c) contribuisce a individuare strumenti di 'tracciabilità e di rintracciabilità molecolare';
- (d) permette di evidenziare il contributo della 'diversità biologica' nella differenziazione degli alimenti.

Domanda. Allo stato attuale è possibile mettere a punto un eventuale 'profilo nutrizionale individuale'?

Risposta. Nella realtà biologica essendo caratterizzati l'uomo da un numero stimato di cellule pari circa a 100.000 miliardi (10^{14}) e una singola cellula da una 'irriducibile complessità biologica', si ritiene, probabilmente, velleitario raggiungere un traguardo così interessante e prestigioso.

La 'irriducibile complessità biologica' è determinata da una miriade di fattori 'genetici' ed 'epigenetici' responsabili di qualsiasi espressione di segmenti di DNA codificanti polipeptidi ('geni'), ma con pertinenza in un determinato contesto microambientale.

L'epigenetica, peraltro, potrebbe spiegare il perché a 'regimi alimentari simili' possono corrispondere evoluzioni diverse nello stato di salute di coloro che adottano gli stessi 'regimi'.

Nella comprensione del funzionamento di un sistema 'entità biologica' (Fig I), probabilmente, le cause remote (filogenesi e ontogenesi), vincolanti storicamente la dinamica della 'capacità al costruttivismo' della predetta 'entità', sono semantiche informazioni per una migliore interpretazione della risposta 'nutrizionale salutistica' alle varie sfide ambientali.

È acclarato che l'unità 'entità biologica e suo ambiente' è sempre più inscindibile; pertanto, indagare su una singola componente di una 'entità biologica' ha molto poco significato scientifico e operativo. La complessità si accresce, ulteriormente, nel considerare la rete di vincoli (constraint) funzionanti a livello sia 'genetico' che 'epigenetico'. È interessante sottolineare che la plasticità dello sviluppo [18] sarebbe largamente determinata da stimoli ambientali in grado di 'liberare' una 'variabilità genetica latente' e, quindi, di sortire, dopo un adeguato screening effettuato dalla selezione naturale, caratteristiche fenotipiche che possono essere 'assimilate geneticamente' [19, 20, 21].

⁵ Fenotipo: può essere definito come la manifestazione di qualsiasi natura (biochimica, chimica, fisiologica, metabolica, somatica, ecc.) quale espressione dell'informazione genetica di cui quell'essere vivente è dotato, in un determinato microambiente [2].

Questa 'assimilazione' potrebbe dipendere, fondamentalmente, da una peculiare proprietà del sistema vivente identificabile con la 'auto-organizzazione'⁶ [22].

L' 'auto-organizzazione' è anche collegata a 'strutture sovramolecolari', le quali svolgerebbero un ruolo di un miglioramento dinamico dell' 'efficientismo biologico'.

Si può ritenere che quanto finora evidenziato trovi ulteriore conferma nei primi risultati del progetto Encode (*ENCYCLOPEDIA OF DNA ELEMENTS* = Enciclopedia degli elementi presenti nel DNA) [23]. In sintesi, questi primi risultati mettono in luce:

- (a) il genoma umano risulta estensivamente trascritto;
- (b) la conoscenza delle *regioni codificanti polipeptide/i* ('geni') è ancora parziale;
- (c) la conoscenza delle *regioni codificanti non polipeptide/i* è ancora più incompleta rispetto alle precedenti acquisizioni;
- (d) l'esistenza di trascritti *non traducibili in polipeptide/i* che possono essere localizzati sia in *regioni codificanti polipeptide/i* sia in regioni del genoma precedentemente ritenute essere 'silenti' dal punto di vista trascrizionale;
- (e) l'esistenza di *regioni silenziose dal punto di vista trascrizionale* le quali potrebbero identificarsi con quello che Waddington C.H. [19, 20, 21] ha definito 'magazzino' di 'variabilità genetica latente' ;
- (f) alcuni dei trascritti *non traducibili in polipeptide/i* si identificano o con trascritti originatisi da *pseudogeni* o con RNA 'attivo' o 'regolativo'⁷ (a esempio *microRNA*⁸);
- (g) l'esistenza di nuovi siti di inizio della trascrizione, molti dei quali mostrano sia caratteristiche di accessibilità alla 'cromatina' sia proprietà di legame a proteine specifiche, simili a quelle di promotori noti;
- (h) una visione più sofisticata della struttura della 'cromatina' in termini sia di una sua implicazione nei processi di replicazione del DNA sia di regolazione della trascrizione; in tale contesto, il genoma sarebbe organizzato in 'domini funzionali' di ordine superiore rappresentati da: (i) regioni di 'cromatina' che si trovano in uno stato 'aperto' o 'attivo', (ii) regioni di 'cromatina' che si trovano in uno stato 'chiuso' o 'inattivo';
- (i) i 'domini' 'attivi' sono caratterizzati da: (i) replicazione 'precoce' del DNA, (ii) elevati livelli di acetilazione⁹ dell'istone H3, (iii) elevata attività trascrizionale, (iv) bassi livelli di trimetilazione¹⁰ del complesso istonico H3K27me, (v) ricchezza in 'siti' di inizio della trascrizione (TSS, transcription start site), (vi) ricchezza in isole CpG¹¹ (cytosine phosphodiester guanine), (vii) ricchezza in elementi ALU¹² ;
- (j) i 'domini' 'inattivi' sono caratterizzati da: (i) replicazione 'tardiva' del DNA, (ii) bassi livelli di acetilazione⁹ dell'istone H3, (iii) bassa attività trascrizionale, (iv) alti livelli di trimetilazione⁸ del complesso istonico

⁶ *Auto-organizzazione*: un esempio in biologia di 'auto-organizzazione' o 'auto-assemblaggio' (*self-organization* o *self-assembly*) è il favo prodotto dalle api il quale è costituito da un insieme di 'celle esagonali'. Il favo rappresenta un mirabile esempio di 'efficienza geometrica' (forma triadica piramidale) sebbene secondo Tóth L.F. [24] questa non sia in teoria, la geometria tridimensionale ottimale. Celle singole non mostrano questa perfezione geometrica, mentre il loro insieme, rappresenta un brillante esempio di compartecipazione; il favo soddisfa alcune condizioni (a) economizzare spazio a parità di volume mantenendo un ottimale microclima, (b) utilizzare materiale (cera) di costruzione prodotto dalle api operaie di notevole resistenza all'effetto dei fattori ambientali (intemperie, ecc.); questa produzione comporta una notevole economia energetica.

⁷ La denominazione RNA 'attivo' o 'regolativo' scaturisce dalle notevoli potenzialità, in termini di regolazione, che sono emerse a partire dagli anni '70 per tale categoria di RNA; pertanto, l'RNA a lungo considerato un mero traduttore dell'informazione contenuta nel DNA sta evidenziando notevoli potenzialità in termini di 'prestazioni cellulari'.

⁸ *microRNA*: si stima che i *microRNA* controllino l'espressione di oltre il 30% dei segmenti di DNA 'codificanti polipeptide/i' sia nella specie umana che in altri organismi; ormai è evidente il coinvolgimento dei *microRNA* in svariati processi fisiologici quali: (i) sviluppo di organi e tessuti; (ii) apoptosi; (iii) mantenimento dello stato di 'pluripotenza' delle cellule staminali (ES, *stem embryonic cells*), ecc..

⁹ *Acetilazione*: aggiunta di residui 'acetile' all' ϵ -ammino gruppo dell'amminoacido lisina presente nelle proteine istoniche da parte di enzimi acetiltransferasi; elevati livelli di acetilazione sono associati ad elevata attività trascrizionale.

¹⁰ *Trimetilazione*: processo consistente nell'aggiunta di gruppi metilici alle lisine 4, 9 e 27 dell'istone H3 e alla lisina 20 dell'istone H4; livelli elevati di metilazione sono associati a bassa attività trascrizionale.

¹¹ *Isola CpG*: regione del genoma caratterizzata da elevata presenza di dinucleotidi formati dalle basi azotate guanina e citosina unite da un legame fosfodiesterico.

¹² *Alu*: è la famiglia più numerosa di retrotrasposoni presenti nel genoma umano (circa 1.000.000 a oggi). L'*Alu* sarebbe in grado di trasformare l'introne che lo ospita in una sequenza esonica determinando nuovi siti di *splicing* alternativo ('*esonizzazione dell'introne*'); si stima, a oggi, che nel genoma umano oltre 500.000 *Alu* siano introni e che di questi oltre 25.000 potrebbero diventare veri e propri esoni. La maggiore presenza di elementi *Alu*, associata a una maggiore attività di *splicing* alternativo nell'uomo rispetto ad altri Primati, potrebbe spiegare sia la diversità quanti-qualitativa di proteine sintetizzate sia la differente attività cognitiva nell'encefalo dell'uomo rispetto allo *scimpanzé* [11].

H3K27m, (v) ricchezza in retrotrasposoni *LINE 1* (*Long Interspersed Nuclear Elements*= Sequenza Lunga Lineare Interspersa) e *LTR* (*Long Terminal Repeat* = Ripetizione Terminale Lunga).

Alla luce di tali conoscenze si concorda sempre più con Holtzman N.A. [26] nel dubitare che “una predizione accurata sarà mai possibile” nel voler definire un ‘profilo nutrizionale individuale’.

4. Conclusioni

1. ‘Continue’ e ‘innovative’ conoscenze evidenziano che i meccanismi molecolari alla base della vita sono integrati in sistemi complessi.
2. La ‘irriducibile complessità biologica’ è tale da suggerire che il ‘sapere’ nel campo nutrizionistico non è ‘matematico’ e che gli ‘errori alimentari’ protratti nel tempo sono quelli che arrecano i danni ‘maggiori’ e ‘irreversibili’ al ‘benessere dell’uomo’.
3. La ‘irriducibile complessità biologica’ condiziona e condizionerà sempre più lo sforzo di ottimizzare un eventuale ‘profilo nutrizionale individuale’.
4. In accordo con Childs B. [27] e Corbellini G. [28], la diagnostica molecolare dovrebbe basarsi specialmente su informazioni raggruppabili in tre scale temporali: (a) quella dei segmenti di DNA codificanti polipeptide/i (*geni*) o filogenetica; (b) quella dei processi di sviluppo o ontogenetica; (c) quella prossima, eventualmente con l’ausilio di test genetici che oggi sono eccessivi e che andrebbero ridotti a quelli effettivamente di notevole valore semantico ai fini di una diagnostica clinica la meno errata possibile.
5. Connessa all’autorganizzazione, mirabile dote di una entità biologica, è la ‘norma di reazione’¹³ [28], la quale non va considerata “espressione statica del cambiamento di un ‘carattere’” (o ‘manifestazione fenotipica’) ma, come evidenziato anche da Bettini T.M. [31] e da Matassino D. [32], “fenomeno dinamico che si verifica in un determinato contesto microambientale sotto l’azione del ‘genoma’”.
6. Prospettivamente, la nutrie-pigenomica apre la strada alla formulazione di raccomandazioni nutrizionali dinamiche in relazione a una determinata categoria demografica entro la quale considerare status fisiologico e status clinico (normale e alterato).
7. Una strategia agroalimentare deve conciliarsi anche con una realtà produttiva tendente a tutelare la risorsa genetica autoctona dal momento che essa rappresenta una fonte preziosa di variabilità indispensabile per implementare ‘regimi nutrizionali’ differenziati.
8. D’accordo con Venter C. [33] nella biologia due errori sono da evitare: il ‘determinismo’ (genetico nella fattispecie), vale a dire l’idea che tutte le caratteristiche della persona siano rigidamente fissate nel genoma; il ‘riduzionismo’ (genetico nella fattispecie) cioè il concetto che la conoscenza della sequenza completa del genoma umano sia solo una questione di tempo perché la nostra comprensione delle funzioni e delle interazioni tra segmenti di DNA ci dia una descrizione causale completa della variabilità umana”.

5. Opere citate

- [1] Matassino, D., Incoronato, C., Inglese, F., Occidente, M. e Varricchio, G. (2006). Biomolecole con valenza nutrizionale nei prodotti di origine animale. **Atti Conv. ‘L’oncologia nel segno dell’umanizzazione: le nuove prospettive della cura grazie ai benefici della natura, l’officina della nostra salute’**, Benevento, 18 novembre 2005. **ARS**, **108**, 42-49 (I parte); **109**, 52-59 (II parte).
- [2] Matassino, D., Barone, C.M.A., Di Luccia, A., Incoronato, C., Inglese, F., Marletta, D., Occidente, M. e Roncada, P. (2007). Genomica e proteomica funzionali. **Convegno “Acquisizioni della Genetica e prospettive della selezione animale”**, Firenze, 27 gennaio 2006, In: I Georgofili – Quaderni 2006 –I, **Società Editrice Fiorentina**, 201-354.
- [3] Mariani Costantini, A., Cannella, C. e Tomassi, G. (1999). Fondamenti di nutrizione umana, **Il Pensiero Scientifico Editore**, Roma.
- [4] Matassino, D. (2006). Interazioni fra nutrienti ed espressione genica. **Tavola Rotonda “Aspetti genetici: interazioni fra nutrienti ed espressione genica”**, nell’ambito del ‘Primo Congresso nazionale ARNA’, Bologna, 23 ÷ 25 marzo 2006, In: **Atti Primo Congresso nazionale ARNA, CLUEB**, 56-64.

¹³ ‘Norma di reazione’: Woltereck R. [29] ha coniato la definizione di ‘norma di reazione’ quale “funzione esprime la variazione continua di un fenotipo determinata da fattori ambientali”, in assenza di mutazioni; in un determinato contesto microambientale ciascun genotipo si esprime con una propria norma di reazione la quale permette anche di quantificare la relazione del tritico ‘genotipo-ambiente-fenotipo’. Questo concetto di ‘norma di reazione’ è stato applicato per la prima volta da Schmalhausen I.I. [30] ai fini evolutivisti.

- [5] Matassino, D., Zucchi, G. and Di Berardino, D. (1991). Management of consumption, demand, supply and exchanges. **Proc. Symp. 'On the eve of the 3rd millennium, the European challenge for animal production'**, Toulouse, 11 July 1990, **EAAP n. 48, Wageningen Academic Publishers, The Netherlands**, 105-124.
- [6] Matassino, D. (1992). Il miglioramento genetico nei bovini per la produzione di lattini finalizzati all'uomo. **Atti Conv. 'Il ruolo del latte nell'alimentazione dell'uomo'**, Paestum, 24÷26 ottobre 1991. **Quaderni Frisona**, maggio 1992.
- [7] Matassino, D. and Cappuccio, A. (1998). Costs of animal products and standard of living. **Proc. of 8th World Conference on Animal Production**, Seoul, June 28-July 4 1998, **Special Symposium & Plenary Sessions**, 559-591.
- [8] Casabianca, F. and Matassino, D. (2006). Local resources and typical animal product. **Proc. of 6th International Livestock Farming System Symposium**, Benevento, 26÷29 agosto 2003. *In*: R. Rubino, L. Sepe, A. Dimitriadou e A. Gibon (Eds.) *'Livestock farming systems – Product Quality based on local resources leading to improved sustainability'*, **EAAP n. 118, Wageningen Academic Publishers, The Netherlands**, 9 - 26.
- [9] Matassino, D., Castellano, N., Incoronato, C., Inglese, F., Occidente, M. e Varricchio, G. (2006). Alcune precisazioni semantiche e sintetiche sul ruolo *'nutrizionale'* ed *'extranutrizionale'* di *'bioalimenti'* peculiari di un *'bioterritorio'*. **ARS**, **110**, 55-59.
- [10] Behe, M.J. (1996). Intervista rilasciata al *'The New York Times'*, **29 ottobre**.
- [11] Matassino, D., Incoronato, C. e Occidente, M. (2005). Biodiversità e filiere produttive zootecniche. **Atti 7. Convegno Nazionale Biodiversità 'L'agrobiodiversità per la qualificazione delle filiere produttive'**, Catania, 31 marzo ÷ 2 aprile 2005. **ARS**, **104**, 2005. **Italus Hortus**, **13** (2), 70-91, 2006.
- [12] Corbellini, G. (2001). La complessità è nei dettagli, **Keiron**, **7 (Complessità)**, 50-63.
- [13] Matassino, D. e Occidente M. (2003). Tutela della biodiversità e salute umana. **Simposio Scientifico su: 'Alimentazione e Cancro'**, Napoli, 20 settembre 2002, *In*: **ARS**, **90**, 15-23.
- [14] Metrick, A. and Weitzman M.L. (1996). Pattern of behaviour in endangered species preservation. **Land economics**, **72**, 1-16.
- [15] Ollivier, L. (1998). Animal genetic resources in Europe: present situation and future prospects for conservation. **Proc. of 8th World Conference on Animal Production**, Seoul, June 28-July 4, 1998, **Symposium Series 1**, 237-244.
- [16] Dunning Hotopp, J.C., Clark, M.E., Oliveira, D.C.S.G., Foster, J.M., Fischer, P., Muñoz Torres, M.C., Giebel, J.D., Kumar, N., Ishmael, N., Wang, S., Ingram, J., Nene, R.V., Shepard, J., Tomkins, J., Richards, S., Spiro, D.J., Ghedin, E., Slatko, B.E., Tettelin, H. and Werren, J.H. (2007). Widespread lateral gene transfer from intracellular bacteria to multicellular eukaryotes. **Science**, **317**, 1753-1756.
- [17] Bergson, H. (1907). *L'évolution créatrice. Trad. italiana: Serini, P. 'L'evoluzione creatrice'* Ed. **Mondadori**, Milano, 1938.
- [18] Bateson, P. (2004). Developmental plasticity and human health. **Nature**, **430**, 419-421.
- [19] Waddington, C. H. (1942). Canalization of development and the inheritance of acquired characters. **Nature**, **150**, 563-565.
- [20] Waddington, C. H. (1957). *The strategy of the genes*. **Allen & Unwin**, London.
- [21] Waddington, C.H. (1975). *The evolution of an evolutionist*. **Edinburgh Univ. Press**, Edinburgh.
- [22] Matassino D., Castellano N., Gigante G., Grasso M., Incoronato C., Inglese F., Liguori L., Occidente M., Pane F., Petrillo P., Varricchio G. and Di Luccia A.. Report on the *'Omic Science'*. **13th Workshop for European National Co-Ordinators for the Management of Farm Animal Genetic Resources**, Dublino, 25 agosto 2007. *In c.d.p.* sul sito *web*: www.rfp-europe.org
- [23] THE ENCODE PROJECT CONSORTIUM. (2007). Identification and analysis of functional elements in 1 % of the human genome by the ENCODE pilot project. **Nature**, **447**, 799-816.

- [24] Tóth, L.F. (1965). Distribution of points in the elliptic plane. **Acta Math. Hung.**, **16**, 437-440.
- [25] Berezikov, E., Guryev, V., Van De Belt, J., Wienholds, E., Plasterk R.H.A. and Cuppen, E. (2005). Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. **Cell**, **120** (1), 21-24.
- [26] Holtzman, N.A. e Marteau, T.M. (2000). Will genetic revolutionize medicine? **N. Engl. J Med.**, **342**, 141-144.
- [27] Childs, B. (1999). Genetic medicine. A logic of disease. **The Johns Hopkins University Press**, Baltimore.
- [28] Corbellini, G. (1998). Le radici storico-critiche della medicina evoluzionistica, *In*: DONGHI P. 'La medicina di Darwin', **Laterza**, Bari, 85-127.
- [29] Woltereck, R. (1909). Weiter experimentelle Untersuchungen fiber Artveränderung, speziel über das Wesen quantitativer Artunterschiede bei Daphnica. **Verhandlungen der deutschen zoologischen Gesellschaft**, **19**, 110-173.
- [30] Schmalhausen, I.I. (1949). Factors of evolution. **PA: Blakistan**, Philadelphia.
- [31] Bettini, T.M. (1972). Concezioni moderne sulla validità dei cosiddetti gruppi etnici, anche ai fini dello sviluppo zootecnico. *In*: 'Riproduzione animale e fecondazione artificiale', **Edagricole**, Bologna, 23-44.
- [32] Matassino, D. (1978). Il miglioramento genetico degli animali in produzione zootecnica. **Eserc. Accad. Agr. di Pesaro, Serie III**, **9**, 33-98.
- [33] Venter, J.C. *et al.* (2001). The sequence of human genome. **Science**, **291**, 1304-1351.
- [34] Sara', M. (2005). L'evoluzione costruttiva. Ed. **UTET**, Torino.