

Omega-3: dall'olio di fegato di merluzzo alla nutrigenomica

G. CARAMIA

OMEGA-3: FROM COD-LIVER OIL TO NUTRIGENOMICS

The leading role of cod-liver oil on rickets was a relevant factor in the knowledge of this disease. In 1922 the preventive and therapeutic value of cod-liver oil and sunlight against rickets in young infants was confirmed. The seasonal variation in the incidence of rickets, the role of skin pigmentation, of diet and the fact that breast milk was not an adequate source of vitamin D were understood. The discovery of essential fatty acids omega-6 and omega-3 have shown that deficiencies, mainly of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids, result in visual and cognitive impairment and disturbances in mental functions in infants and also in cognitive function in adults, as fatty acids are beneficial to vascular health and may forestall cerebrovascular disease and thus dementia. An adequate ratio of n-6 and n-3 fatty acids may promote a healthier balance of eicosanoids, which would protect membrane function with a nutraceutical function. Dietary lipids not only influence the biophysical state of the cell membranes but, via direct and indirect routes, they also act on multiple pathways including signalling, gene and protein activities, protein modifications and they probably play important role in modulating protein aggregation. Significant ad-

*Dipartimento di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera Specializzata Materno
Infantile "G. Salesi"
Ancona, Italia*

vances have been made in understanding the relation between dietary factors and inflammation, which is a central component of many chronic diseases, including coronary artery disease, rheumatoid arthritis, cancer prevention. However, the identification of those who will or will not benefit from dietary intervention strategies remains a major obstacle. Adequate knowledge about how the responses depend on an individual's genetic background (nutrigenetic effects), the cumulative effects of food components on genetic expression profiles through nutrigenomics mechanism, may assist in identifying responders and non-responders. Thus, fish and fish oil consumption might encourage brain development and gene expression to brain maintenance during aging through nutrigenomic mechanism.

Key words: Fatty acids, omega-3 - Cod liver oil - Fish oils - Vitamin D - Diet - Nutrigenomics - Child.

Relazione al VI Convegno Nazionale "Acidi Grassi Omega-3, CLA e Antiossidanti" Ancona, 21-23 giugno 2007.

Ricevuto il 7 maggio 2008.

Accettato il 21 maggio 2008.

Indirizzo per la richiesta di estratti: G. Caramia, Primario Emerito Dipartimento di Pediatria e Neonatologia Azienda Ospedaliera Specializzata Materno Infantile "G. Salesi", Ancona, Italia. E-mail: caramiagn@libero.it

*Cercavo i confini di un mare
ho trovato un oceano senza confini*
Anonimo

Cenni storici

Il lungo percorso del ruolo degli omega-3 e dell'olio di fegato di merluzzo in ambito nutraceutico e, più recentemente, in quello

nutrigenetico e nutrigenomico, è iniziato molto verosimilmente nel 1782, quando il medico inglese Dale Percival ebbe l'idea di somministrare l'olio di fegato di merluzzo ai bambini affetti da rachitismo, malattia molto diffusa a quel tempo in Inghilterra, in tutta l'Europa del Nord e nell'America del Nord, e caratterizzata da gravi deformazioni delle ossa, spesso invalidanti, soprattutto del rachide, da cui deriva il nome. Tale condizione morbosa nota dai tempi più antichi e imputata da Sorano, medico greco vissuto a Roma nel I secolo d.C. durante l'impero di Traiano e Adriano, e da Galeno (130-200 d.C.) a carenze nutritive e igieniche, era stata successivamente individuata e descritta in maniera adeguata dai medici inglesi D. Whistler nel 1645 e F. Glisson nel 1650^{1,2}.

L'indicazione terapeutica ha avuto successo ed è stata proposta pochi anni dopo, nel 1789, anche dal medico Darbey di Manchester, che già usava l'olio di fegato di merluzzo contro il reumatismo ma, non essendo chiaro il meccanismo che determinava tale risultato, la prescrizione è caduta nel dimenticatoio.

Alcune segnalazioni sull'uso dell'olio di fegato di merluzzo nel rachitismo sono comparse nel 1824 anche nella letteratura tedesca e nel 1861 nella letteratura francese, ad opera del famoso medico A. Trousseau. L'indicazione terapeutica sollevava però sempre molte perplessità per la scarsa conoscenza della malattia, del risultato terapeutico e del ruolo svolto dai lipidi in esso contenuti anche se G. Carducci (1835-1907) nell'intermezzo dell'opera "Giambi ed epodi" ricorda l'assunzione dell'olio di fegato di merluzzo con essenze odorose. Il preparato non ha comunque avuto un gran seguito per cui il rachitismo ha interessato oltre l'80% dei bambini delle classi povere delle grandi città industrializzate dell'Europa e dell'America del Nord^{1,2}.

Mentre molti bambini, di generazione in generazione, continuano a essere colpiti dal rachitismo, la ricerca progredisce. Nel 1887 viene per la prima volta riportata la presenza dell'acido linolenico (AL) nell'olio di canapa; nel 1909 viene descritta la sua struttura e viene isolato dai lipidi epatici l'acido ara-

chidonico (AA)^{1,2}. Nel 1913 McCollum *et al.* scoprono, nel tuorlo d'uovo e nel burro un fattore liposolubile indispensabile per la crescita, da loro indicato con la lettera A³.

Nel 1922, mentre Funk inventa e introduce nella letteratura scientifica il termine "Vitamins", McCollum *et al.* scoprono il principio antirachitico che chiamano vitamina D, dopo aver evidenziato che tale composto, contenuto nell'olio di fegato di merluzzo, non era né la vitamina A, né la vitamina B e nemmeno la vitamina C. Per questo il composto fu chiamato vitamina D⁴. Nello stesso anno la dottoressa H. Click di Vienna conferma, in uno studio clinico controllato, iniziato dopo la fine della prima guerra mondiale, l'effetto preventivo e terapeutico dell'olio di fegato di merluzzo e dei raggi solari⁵.

Nel 1928 avviene il riconoscimento di un lungo percorso di ricerche. Il chimico tedesco A. Windaus riceve il Premio Nobel della chimica per gli "studi sui lipidi e sulla loro connessione con le vitamine": la vitamina esaminata nello studio era la vitamina D e quello fu il primo Nobel in tale ambito^{1,2}. L'importante riconoscimento ha rappresentato in quell'epoca un evento pubblicitario di primo piano, per cui in breve tempo, dalla fine degli anni Venti, l'uso dell'olio di fegato di merluzzo nella prevenzione e nel trattamento del rachitismo si è ampiamente diffuso, in particolare in Europa e nel Nord America. Durante la seconda guerra mondiale e per qualche decennio dopo, nonostante il sapore disgustoso e indescrivibile, l'olio di fegato di merluzzo veniva somministrato in maniera preventiva-terapeutica ai bambini nei mesi invernali. Questa prassi fu una grande conquista di civiltà, poiché permise di controllare la malattia in vasti strati della popolazione infantile.

Chi ha una certa età ricorda, infatti, che, come nei paesi del Nord Europa, anche in Italia negli anni Trenta e soprattutto dagli anni Quaranta per la miseria e la fame portate dalla guerra, i bambini manifestavano spesso fenomeni di rachitismo. È stato così deciso, negli anni Cinquanta, di somministrare agli scolari delle scuole elementari l'olio di fegato di merluzzo, un cucchiaino ogni giorno ad

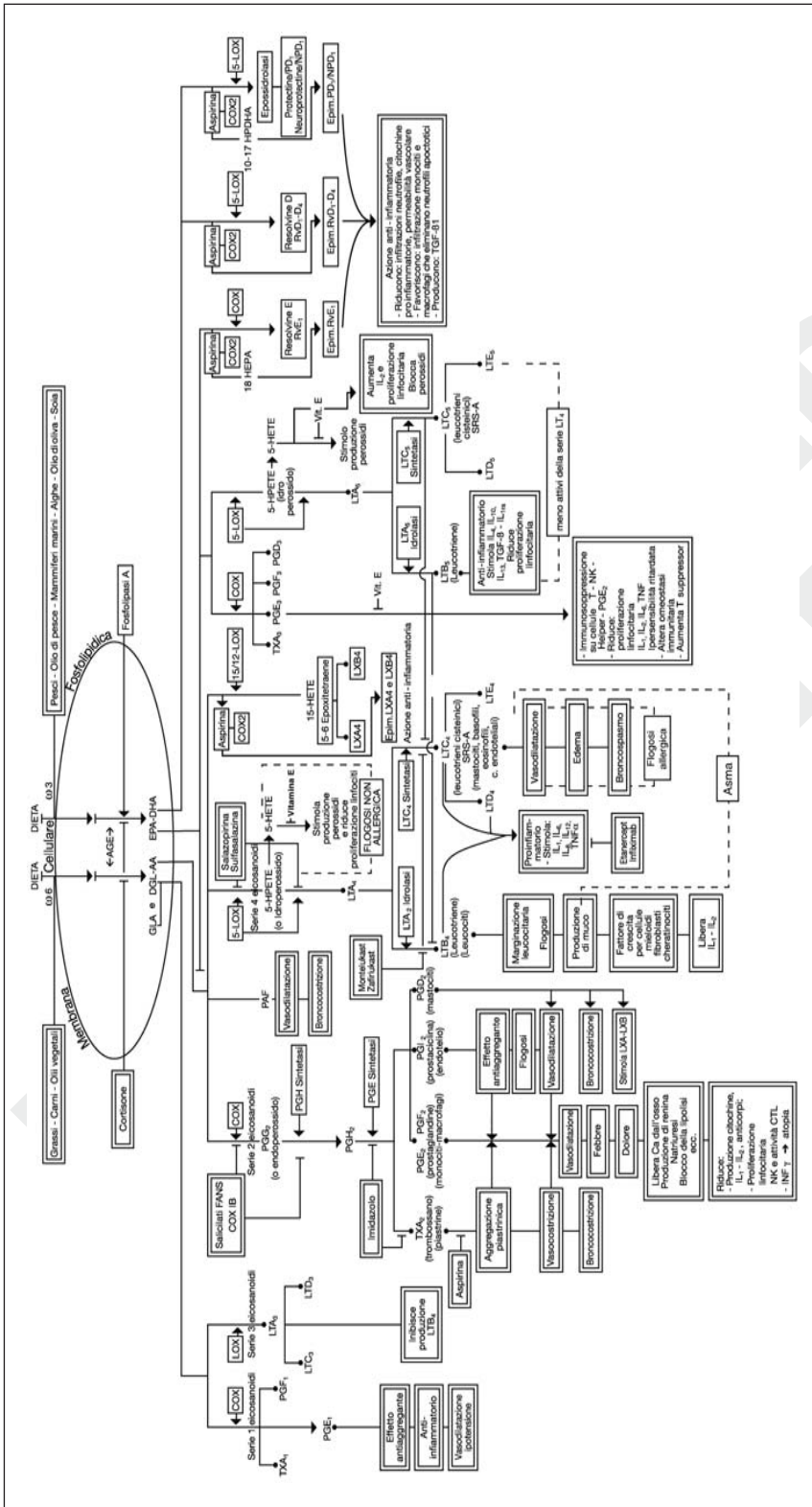


Figura 1. — Cortisone: blocca la fosfolipasi A e quindi la produzione dei derivati di entrambi gli AGE con conseguente interruzione di tutte le successive reazioni a cascata; salicilati e FANS: bloccano la ciclo-ossigenasi e quindi la produzione di PGG₂, endoperoxido; coxib: bloccano tutte le ciclo-ossigenasi nelle varie sedi; imidazolo: blocca la PHG sintetasi e quindi la produzione di TXA₂ nelle piastrine; salazopirina e sulfasalazina: bloccano la lipo-ossigenasi e quindi la produzione di idrossiperossido, 5-FPETE e del suo alcol 5-HETE responsabile di flogosi mentre la vitamina E blocca l'azione di quest'ultimo, la produzione di perossidi e la proliferazione di linfociti innescando la flogosi allergica; EPA: blocca l'azione dell'AA e può interferire sulla produzione dei suoi derivati; PAF: fattore attivante piastrinico: mediatore lipidico prodotto dai basofili e probabilmente dai mastociti; montelukaste e zafirlukast: bloccano LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄; quindi il quadro infiammatorio; asma; LTB₂ e LTC₅: inibiscono i corrispettivi LTB₄ e LTC₄; vitamina E: inibisce la produzione di perossidi dal derivato dell'idrossiperossido (5-HETE), aumenta la IL-2 e la proliferazione linfocitaria e inibisce l'azione della PGE₂; dovuta a eccesso di EPA; 5-HETE (idroperoxido): blocca la vitamina E; etanercept e infliximab: bloccano TNF α ; LTB₄, LTC₄, LTD₄: mediatori proinfiammatori. Le citochine proinfiammatorie i cui effetti vengono mediati da macrofagi e monociti sono: IL-1, IL-1b, TNF α , IL-6, IL-12, IL-8. Le citochine anti-infiammatorie i cui effetti vengono mediati da macrofagi e monociti sono: IL-4, IL-10, TGF- β 1, IL-1ra. Le citochine proinfiammatorie i cui effetti vengono mediati da linfociti Th1 sono: IL-2, INF γ , TNF. Le citochine anti-infiammatorie i cui effetti vengono mediati da Th2 sono: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17. Modificata da Caramia G.2

ogni bambino, e solo i più benestanti potevano portarsi qualcosa da mettere in bocca (una fettina di limone o un po' di zucchero o una caramella) per cancellare l'orribile sapore che lasciava.

Oggi nei paesi occidentali questa malattia è definitivamente scomparsa, grazie alla migliore alimentazione che contiene quei fattori naturali che partecipano attivamente ai processi metabolici della costruzione ossea, e soprattutto grazie all'abituale esposizione al sole dei bambini e degli adulti, dato che la tintarella è diventata ormai quasi un obbligo sociale. La normale esposizione ai raggi solari è, infatti, sufficiente a coprire il fabbisogno di vitamina D che viene sintetizzata a partire da derivati del colesterolo presenti nella pelle.

L'importante effetto benefico dell'olio di fegato di merluzzo non è limitato alla sola azione antirachitica della vitamina D (Figura 1). Esso contiene, infatti, quantità significative di vitamina A, particolarmente utile per la sua azione epitelio protettiva a livello degli occhi, della cute, delle mucose, del sistema immunitario, con maggiore resistenza alle infezioni delle vie respiratorie, di vitamina K importante per una corretta funzione coagulativa del sangue e perché interviene anche sull'osteogenesi. Importante anche l'apporto di iodio, indispensabile per il corretto funzionamento della tiroide e per prevenire l'ipotiroidismo relativamente frequente in certe regioni più povere, carenti di iodio e lontane dal mare, di fosforo, sodio, vanadio, zolfo e vari oligoelementi di notevole importanza nutritiva.

A tutti questi fattori, che svolgono un evidente ruolo nutraceutico, un valore aggiunto determinante viene riconosciuto, in particolare dopo l'identificazione del genoma umano, all'elevato contenuto di acidi grassi essenziali (AGE) omega-3.

Questi, per l'azione nutrigenomica, cioè per i possibili cambiamenti dell'espressione genica in seguito alla loro somministrazione, hanno certamente influito in maniera positiva non solo sul precario stato di salute di quanti "ob torto collo", visto il disgustoso sapore, lo hanno assunto per vari anni in momenti in cui carestia, miseria e fame condi-

TABELLA I. — *Composizione dell'olio di fegato di merluzzo.*

Composizione (10 g)	Apporto con (10 g)	Fabbisogno/die (LARN)
Vitamina D	25 µg (1 000 UI)	0-10 µg (=0-400 UI)
Vitamina A	3 mg (10 000 UI)	350-950 µg (1 165-3 165)
Colesterolo	57 mg	Max 300 mg
Omega 3	2 g	0,5-1,5 g
Calorie	90	

Contenuto di 10 g (un cucchiaino da cucina colmo) di olio di fegato di merluzzo, quantità massima che ogni giorno ragionevolmente può essere assunta. (Fonte: Ministero dell'Agricoltura USA).

zionavano la salute e la vita di molti, ma ha svolto un'azione preventiva di molte condizioni patologiche⁶⁻¹⁰.

Gli AGE: evoluzione delle conoscenze

Dalle numerose indagini seguite alla scoperta degli AGE, o acidi grassi polinsaturi (*Polyunsaturated fatty acids*, PUFA), l'acido linoleico (AL) e l'acido alfa-linoleico (AaL), da parte di G. Burr e M. Burr nel 1928, è emerso che dall'AL, capostipite della serie omega-6, derivano i PUFA a lunga catena (LCPUFA n-6), in particolare l'acido gammalinolenico (GLA), l'acido diomogammalinolenico (DGLA) e l'AA, e dall'AaL, capostipite della serie omega-3, i PUFA a lunga catena (LCPUFA n-3) l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesanoico (DHA) (Tabella I)¹¹. Inoltre, oggi è noto che nei fosfolipidi delle membrane di tutte le cellule dell'organismo si trovano, in rapporto a fattori genetici, al tipo di lipidi introdotti con l'alimentazione, all'attività fisica, a condizioni patologiche intercorrenti ecc., gli AGE, l'AL e l'AaL, e i loro derivati polinsaturi a lunga catena i LCPUFA (Tabella I)^{12, 13}. Questi ultimi entrano nel metabolismo e trasportano il colesterolo con le lipoproteine ad alta densità (*high density lipoprotein*, HDL), bassa densità e densità molto bassa ai vari parenchimi, al fegato e intestino.

Inoltre, l'AA è importante per la crescita del feto e dell'organismo in genere, mentre i tessuti nervosi sono particolarmente ricchi di LCPUFA n-3. Il cervello contiene la maggior parte degli acidi grassi omega-3 a lunga catena del corpo, in particolare il DHA, e con-

centrazioni molto elevate di tale LCPUFA si trovano anche nella retina, dove è indispensabile per ricevere gli stimoli visivi^{12, 14-20}. Oltre il 60% del peso del cervello è costituito da acidi grassi e l'acido grasso prevalente è il DHA, che è associato a un ottimale sviluppo cerebrale nella vita fetale e nell'infanzia e svolge un'importante funzione strutturale. È tenacemente conservato nelle sinapsi, dove svolge, durante tutta la vita, un ruolo centrale per le funzioni neurorecettoriali e neurotrasmettrici dell'impulso nervoso²⁰⁻²⁵.

L'organismo fetale, e in particolare il cervello che si sviluppa massimamente durante la vita fetale, hanno pertanto un elevato bisogno lipidico quantitativo, ma soprattutto necessità qualitative di acidi grassi essenziali e dei loro derivati^{16, 19, 20, 23}. Tali LCPUFA sono indispensabili anche dopo il parto, per la crescita della ghiandola mammaria e per l'allattamento e, nel bambino della prima infanzia per lo sviluppo auxologico e del cervello, come è evidenziato dal rapido accrescimento del sistema nervoso centrale e quindi della circonferenza cranica^{12, 13, 22-25}. Un deficit dei due LCPUFA può pertanto influenzare il futuro sviluppo fisico, neurologico e neuropsichico del bambino danneggiando in progressione il sistema vascolare, i parenchimi sensibili e soprattutto il sistema nervoso fetale e infantile nel suo complesso, con ovvie potenziali conseguenze a lungo termine nel bambino e nell'adulto^{12-15, 20-25} (Tabella II).

Inoltre, i LCPUFA della serie omega-6 e omega-3, con i mediatori lipidici e le citochine che ne derivano, regolano e controllano tutti i processi infiammatori, cioè i meccanismi di difesa dell'organismo. Oggi si ritiene, infatti, che in seguito a stimoli infettivi, meccanici, chimici, metabolici, degenerativi ecc., per l'interazione fra piastrine, leucociti e altre cellule, si abbia, come reazione di difesa, la formazione di eicosanoidi proinfiammatori e poi, attraverso un meccanismo secondo alcuni programmato e legato a un "orologio" situato all'interno dei neutrofilii, inizi la produzione di eicosanoidi anti-infiammatori. Tale processo sarebbe attivato nella sede dell'infiammazione da un circuito di molteplici segnali chimici intra- ed extracellulari, ancora tutto da chiarire, dipenden-

TABELLA II. — *Principali funzioni degli acidi grassi omega-3 nell'organismo umano.*

Gravidanza

- Prolungamento della gravidanza con riduzione dell'incidenza delle nascite pretermine, sviluppo armonico delle strutture nervose, epiteliali ed endoteliali del feto, aumento del peso alla nascita, prevenzione dell'ipertensione gravidica.

Età evolutiva

- Formazione, sviluppo e funzionalità di tutti i nuovi tessuti, delle strutture nervose, della retina degli epitelii ed endoteli.

Età adulta

- Attivazione della funzionalità del sistema nervoso centrale, di epitelii ed endoteli, prevenzione malattie cardiovascolari, nervose, cutanee, controllo dell'ipercolesterolemia e dell'ipertrigliceridemia

te, in ogni singolo individuo, dall'età, da fattori genetici, metabolici, nutrizionali²⁶⁻²⁸.

Tutto ciò induce a valutare con attenzione il loro apporto e vi sono fondati motivi per ritenere che, a partire dal concepimento o persino prima, il controllo del livello sierico dei PUFA, dei LCPUFA e anche del potere antiossidante, comincerà ad essere richiesto, in particolar modo per eventuali correzioni dietetico-terapeutiche che, sotto certi aspetti, si possono definire di tipo non solo "funzionale", in quanto elementi indispensabili per le strutture di vari parenchimi e per numerosi processi metabolici, ma anche "nutraceutico", per gli effetti farmacologici che svolgono^{12, 24, 25, 29-39}.

Il ruolo degli AGE e dei loro derivati nei processi infiammatori cronici e immunitari ha, inoltre, spinto numerosi ricercatori a intraprendere dei tentativi terapeutici con composti contenenti gli omega-3 nelle malattie infiammatorie croniche caratterizzate da aumento delle citochine proinfiammatorie. Dopo aver constatato che gli omega-6 e gli omega-3 intervengono in molteplici meccanismi, responsabili del processo di aterosclerosi (in quanto rispettivamente aumentano e inibiscono l'infiammazione vascolare, l'attivazione endoteliale, la tendenza delle piastrine ad aggregare, il rischio di formazione di trombi, aumentano e diminuiscono la pressione arteriosa, l'effetto antiaritmico, la colesterolemia, la trigliceridemia), EPA e DHA

TABELLA III. — *Principali ambiti d'azione preventiva/terapeutica degli acidi grassi omega-3.*

<i>Sistema nervoso</i>
— Sindrome ADHD, depressione, morbo di Alzheimer, schizofrenia, retinite pigmentosa
<i>Apparato cardiovascolare</i>
— Aterosclerosi, trombosi, aritmia cardiaca, ipertensione
<i>Apparato respiratorio</i>
— Infiammazioni e infezioni respiratorie intercorrenti e/o croniche
<i>Apparato riproduttivo</i>
— Aumento della motilità e dell'attività enzimatica degli spermatozoi, migliora la funzionalità delle ovaie
<i>Apparato osteo-articolare</i>
— Aumento della densità ossea con riduzione dell'attività osteoclastica e dell'osteoporosi
<i>Sistema ematico</i>
— Antiaggregante, ipocolesterolemizzante e ipotrigliceridizzante
<i>Sistema immunitario</i>
— Regola un'appropriate risposta immunitaria e il corretto funzionamento del sistema immunitario
<i>Malattie infiammatorie</i>
— Artrite reumatoide, psoriasi, colite ulcerativa
<i>Neoplasie</i>
— Neoplasie del colon, mammella pancreas e del pancreas

sono stati usati con un certo successo^{40, 41}. Attualmente EPA e DHA vengono usati anche per trattare il morbo di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide, l'asma, il *lupus eritematoso*, la fibrosi cistica, la psoriasi, le patologie allergiche, l'atopia, l'ipertensione arteriosa, l'osteoporosi, in quanto aumentano l'attività osteoblastica e la densità ossea, e ancora per le patologiche neuropsichiatriche, quali deficit di attenzione, iperattività, aggressività, malattia di Alzheimer, morbo di Parkinson, schizofrenia, depressione maggiore con tendenza al suicidio, nelle quali sono stati riscontrati bassi livelli sierici di DHA e alti livelli di LCPUFA n-6, e anche per il trattamento delle malattie autoimmuni e delle neoplasie (Tabella III)^{21, 24, 32, 37, 38, 42-44}.

Infine, va rilevato che entrambi gli AGE omega-6 e omega-3 influenzano l'espressione genica della patologia infiammatoria^{6, 9, 10, 45, 46}. *In vitro*, le PGE₂, derivate dagli omega-6, esplicano un'azione carcinogenica mentre gli omega-3, per la loro azione anti PGE₂,

avrebbero un'azione preventiva su alcuni tumori ormono-dipendenti (tumore del seno, della prostata)^{47, 48-51}. Secondo altri gli omega-3 svolgerebbero anche un'azione competitiva su alcuni enzimi delle vie metaboliche dell'AL e dell'AA (15-lipoxygenase e cicloossigenasi) determinando una ridotta proliferazione delle cellule neoplastiche e un aumento dell'apoptosi. Tale risultato di prevenzione e trattamento è stato ottenuto in ambito sperimentale, anche introducendo il gene *Caenorhabditis elegans*, fat-1, che codificando una desaturasi omega-3 nelle cellule del tumore del seno determina la produzione di acidi grassi n-3 e la conseguente azione antineoplastica⁴⁸. Recenti studi hanno inoltre evidenziato che nelle cellule neoplastiche del tumore del seno e del polmone vi è un rapporto elevato di acidi grassi n-6/n-3 e che tale rapporto è molto importante nella comparsa e nel controllo dell'evoluzione del tumore^{47, 50, 51}.

Nascita della nutrigenomica

Mentre evolvevano le conoscenze sui mediatori lipidici, sulle citochine derivate dagli AGE e sul possibile impiego terapeutico di questi, i progressi realizzati nella genetica con la scoperta del genoma, e l'identificazione di alcuni geni "della vita", cioè di quelli che, se opportunamente stimolati, preven- gono le patologie e allungano la vita, hanno aperto un nuovo e vasto capitolo di ricerca.

Dal Progetto Genoma Umano, dopo la "Farmagenomica", la scienza che studia le interazioni tra farmaci e metabolismo intracellulare nel singolo individuo, cioè la scienza delle "medicine personalizzate", è nata una "secondogenita" nuova scienza. È la "Nutrigenetica", cioè la scienza che identifica e studia le variazioni genetiche che, nell'uomo, causano differenze nella risposta ai componenti della dieta. Da questa è quindi derivata la "Nutrigenomica" che studia i cambiamenti nell'espressione genica in seguito a uno specifico intervento nutrizionale: le interazioni tra alimentazione, metabolismo intracellulare e malattie sulla base del genoma dell'individuo^{6, 8, 9, 35, 52}.

Tenendo sempre presente l'unicità biochimica dell'individuo, ma anche l'ambiente e lo stile di vita ad esso connessi, la nutrigenomica studia il cibo non solo come veicolo di proteine, carboidrati, grassi ecc., ma indaga perché, come e quando alcuni nutrienti, agendo sul genoma, svolgono un ruolo positivo o negativo sullo stato di salute dell'organismo umano ^{6, 8, 10, 53, 54}. Cerca inoltre di prevenire il danno funzionale dei geni, che precede sempre il danno biochimico e poi il vero e proprio danno anatomico o morfologico su cui dovrà intervenire la medicina tradizionale. Rappresenta pertanto il cardine della medicina preventiva in quanto, modificando la funzione dei geni, agisce laddove si origina la condizione patologica ^{7, 55, 56}.

In tale ambito è emerso chiaramente il ruolo svolto da anni dall'olio di fegato di merluzzo sia per la sua azione sulla omeostasi del calcio e la sua deposizione nelle ossa (azione antirachitica della vitamina D) e protettiva delle mucose e della pelle (azione anti xeroftalmica ed epitelio protettiva della vitamina A), ma soprattutto per la presenza degli AGE n-3, per l'azione sui processi infiammatori cronici e, come su riportato, sui fattori favorenti o inibenti la comparsa e la progressione di alcune neoplasie. Inoltre è stato evidenziato che l'olio di fegato di merluzzo somministrato nel primo anno di vita, per il suo contenuto di vitamina D, si associa a una minore incidenza di diabete di tipo-1 nell'infanzia, che la vitamina D ha un'azione antitumorale sui tumori del seno, stomaco, polmone, colon-retto, ovaia, prostata, linfomi di Hodgkin's e non-Hodgkin, e tumori della pelle, melanoma escluso. Tutto ciò sarebbe determinato dalla capacità della vitamina D, attraverso meccanismi che potrebbero essere chiariti dalla nutrigenomica, di ridurre la proliferazione e la differenziazione cellulare e l'angiogenesi. Vitamina D e calcio riducono anche la pressione arteriosa nelle donne anziane facendo supporre anche in questo caso un meccanismo nutrigenomico ⁵⁷⁻⁶³.

Per coloro che soffrono di diabete, obesità, dislipidemie, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, malattie cronico-degenerative e altre patologie, la prospettiva futura, ma non molto lontana della nutrigeno-

mica, è quella di poter costruire e prescrivere un regime alimentare *ad hoc* per il paziente, secondo le caratteristiche genetiche, onde ridurre l'espressione di geni dannosi e prevenire o curare meglio tali condizioni patologiche ⁶⁴.

Negli animali da esperimento diabetici, diete con acidi grassi omega-3 riducono l'espressione di geni produttori di proteine dell'infiammazione, come il NFκB e il TNF-α, che causano, fra l'altro, una ridotta efficacia dell'insulina per cui alimenti ricchi di tali acidi grassi potrebbero essere impiegati per aumentare la sensibilità all'insulina e/o prevenire il diabete nei soggetti con un patrimonio genetico predisposto.

Fino a poco tempo fa, il soggetto diabetico doveva fare attenzione all'apporto di zuccheri: per tutta la vita la sua dieta doveva essere di esclusione di tutti gli alimenti contenenti zucchero. È facile immaginare quanto poco piacevole fosse una dieta del genere e, soprattutto in età pediatrica, quanto fosse poco rispettata. Attualmente, un diabetico (salvo casi particolari) segue una dieta più o meno simile a quella di chiunque altro, la segue molto meglio e convive più serenamente con la sua malattia. Questo grazie alla nutrigenomica e alla conoscenza dei nutrienti, della loro fisiologia, delle dinamiche metaboliche e dell'indice glicemico degli alimenti, che ci indica la capacità di un determinato cibo di aumentare la glicemia. In base a tale conoscenza i cibi vengono classificati non più in base al contenuto di zuccheri ma alla loro capacità di innalzare la glicemia. È stato inoltre osservato che associando alcuni cibi, il loro indice glicemico risulta più basso. Queste e altre conoscenze possono trasformare, nel soggetto diabetico o dislipidico oppure obeso, soprattutto in età evolutiva, il difficile rapporto con il cibo in una facile alleanza ⁶⁴.

In ambito cardiovascolare alcuni studiosi hanno scoperto che certe varianti genetiche possono proteggere da malattie cardiovascolari indotte dalla dieta, mentre altre possono aumentarne i rischi. Alcuni portatori di variazioni genetiche del gene apolipoproteina E (Apo-E) nascono predisposti alle malattie cardiache. Per queste persone, una die-

ta ricca di grassi, il fumo, o un indice di massa corporea (IMC) elevato sono molto nocivi. Le persone che reagiscono meglio a un'alimentazione con pochi grassi e colesterolo, che riescono ad ottenere ottimi risultati seguendo una dieta, sono quelle il cui IMC scende sotto a 30, riducendo il rischio di malattia ⁶⁵.

Individui, che hanno una specifica variante del gene dell'apolipoproteina A (Apo-A), allele molto più diffuso in Asia, hanno un livello elevato di trigliceridi se utilizzano una dieta ricca di omega-6. In questi casi, l'effetto protettivo degli omega-3 potrebbe essere meno significativo dell'effetto negativo del consumo aumentato di omega-6. I soggetti con il polimorfismo Apo-E4 del gene Apo-E presentano un aumentato rischio di malattie cardiache, ma hanno una eccellente riduzione del colesterolo seguendo una dieta povera di grassi saturi e colesterolo e i soggetti con un certo tipo di polimorfismo del gene di Apo-A1 hanno un notevole aumento del colesterolo HDL con una dieta ricca di acidi grassi poli-insaturi. Tale variante però si associa anche a aumentato rischio di demenza, per la quale non si sa ancora quali possano essere i consigli terapeutici ^{64, 66, 67}.

La nutrigenomica ha rilevato che non è affatto vero che il moderato consumo di alcol previene i disturbi cardiovascolari, a causa del metabolismo del colesterolo, in particolare nelle versioni alternative di Apo-E ⁶⁶. Bisognerà pertanto riconsiderare, alla luce di queste conoscenze, i consigli fino a oggi forniti.

Gli ipertesi portatori di una determinata variante genica dell'angiotensinogeno, importante pedina nel meccanismo che innesca l'ipertensione, possono trarre qualche vantaggio da una dieta a base di frutta, verdura, pochi grassi e niente sodio, per ridurre l'espressione di geni dannosi. Lo stesso regime alimentare, però, in presenza di varianti geniche differenti, risulta meno efficace.

Altrettanto vale per il polimorfismo del gene MTHFR (metiltetraidrofolato reduttasi) coinvolto nei meccanismi che portano alla produzione di omocisteina, molecola che quando presente in quantità elevata nel sangue aumenta il rischio di trombosi e di malattie

cardiovascolari. I portatori di questa variante genica si avvantaggiano di diete ricche di acido folico, in quanto riducono l'omocisteina e il rischio di malattie cardiovascolari ⁶⁸.

La predisposizione a una iperreattività infiammatoria può favorire le patologie cronico-degenerative. Per tale motivo sono in corso di sperimentazione test per valutare il rischio infiammatorio del singolo individuo al quale verrà proposta una dieta adeguata povera in particolare di lipidi proinfiammatori e ricca di quei nutrienti che svolgono un'azione protettiva ^{69, 70}.

Secondo alcuni studiosi, i lipidi assunti con i pasti sono assorbiti dalle cellule della mucosa, dove attivano dei recettori o sensori nucleari che si agganciano direttamente al DNA per accendere o spegnere la funzione di determinati geni. I grassi nel cibo vanno ad alterare geneticamente le cellule della mucosa intestinale, ne aumentano la proliferazione e possono portare al cancro. Non lo inducono per cui non sono cancerogeni, ma lo possono promuovere. Nelle nostre cellule ci sono però anche geni, chiamati "oncogeni" capaci quindi di trasformare una cellula sana in tumorale, e "geni oncosoppressori", capaci di sopprimere la nascita di tali cellule. Recentemente alcuni ricercatori hanno dimostrato che sostanze contenute nei broccoli, cavoli, cavolfiori e nella soia potenziano l'attività di due geni oncosoppressori, noti con la sigla di BRCA1 e BRCA2. L'introduzione di tali alimenti previene l'insorgenza di cancro al seno, all'ovaio o alla prostata confermando l'importante ruolo nutrigenomico della dieta ^{71, 72}. Anche gli antociani, e i licopeni, rappresentano uno "scudo" contro alcune neoplasie, mentre il curry previene l'insorgenza di Alzheimer, il vino rosso previene l'insorgenza del diabete di tipo 2, e il tè verde l'invecchiamento (sembra però solo per alcune popolazioni) ⁷³.

Secondo l'American Institute for Cancer Research, oltre il 30% dei tumori è direttamente riconducibile all'alimentazione, intesa sia in termini quantitativi (eccesso calorico, associato a una scarsa attività fisica) che qualitativi: eccessivo consumo di zuccheri, come dolci e gelati, di proteine animali (carne, uova, latte e derivati del latte), grassi animali e

TABELLA IV. — *Linee guide dietetiche 2006 dell'American Heart Association.*

- 1) Seguire una dieta ricca in frutta e verdure
- 2) Scegliere frumento integrale, alimenti ricchi di fibre
- 3) Mangiare pesce, soprattutto olio di pesce, almeno 2 volte la settimana
- 4) Minimizzare l'introito di cibi e bevande con zuccheri aggiunti
- 5) Scegliere e preparare alimenti con poco o niente sale: usare le spezie
- 6) Consumare l'alcool soltanto con moderazione
- 7) Limitare l'apporto di grassi saturi al 7% dell'energia, grassi trans all'1%, e colesterolo a >300 mg/die
- 8) Ridurre il consumo di carne, latticini e alimenti commerciali cotti e fritti, quali crackers, patate fritte, biscotti
- 9) Ridurre il consumo di dolci e pane
- 10) Mantenere un peso corporeo ottimale

Modificata da: Linee Guida Dietetiche dell'AHA 2006 (USA).

vegetali (saturi, insaturi e trans). Ciò significa che una larga percentuale dei tumori potrebbe essere prevenuta semplicemente con una dieta corretta e una scelta mirata e ragionata degli alimenti (Tabella IV).

Tutto ciò perché alcuni geni legati all'esordio o al grado di severità di una patologia non vengono regolati da alcuni alimenti e uno squilibrio quantitativo o qualitativo, in eccesso o in difetto, può spingere il metabolismo verso la malattia.

La salute pertanto dipende in modo sostanziale dal corredo genetico ma l'influenza dell'alimentazione può risultare determinante. Attraverso il cibo è quindi possibile orientare l'organismo verso un migliore stato di salute, incrementando le proprie prestazioni fisiche, come nel caso degli atleti, ma anche intellettive, come negli studenti durante la preparazione degli esami. Per gli atleti l'alimentazione è uno degli strumenti fondamentali nella gestione della fase di preparazione e nello svolgimento di un evento sportivo, per ottimizzare la prestazione nel rispetto assoluto della fisiologia dell'organismo e della correttezza sportiva.

Sorge ora però spontanea la domanda: tra quanto saranno realizzate, su basi scientifiche, le promesse della nutrigenomica? Quando avremo i test diagnostici capaci di leggere il profilo del nostro DNA. E a quale prezzo? La tempistica sembra dipendere dalla tecnologia

alla base dei test diagnostici che dovranno leggere il profilo del DNA. Gli enormi vantaggi economici che possono derivare dalla loro realizzazione e commercializzazione sono però tali che, molto verosimilmente fra qualche anno saranno pronti i primi test almeno per diabete e obesità ma, il vero boom, si avrà, secondo alcuni, fra una decina di anni. I test dovranno però essere interpretati, unitamente ad altri esami convenzionali, da personale competente e il risultato non permetterà di dimenticare i fondamenti dell'educazione alimentare. Scoprirsi, infatti, geneticamente protetti, ad esempio, dall'effetto dei grassi, non ci autorizzerà mai ad assumerne in eccesso.

Quanto agli integratori che dovranno stimolare i geni utili alla salute, è probabile che non saranno molto diversi da come si presentano oggi, ma la differenza è che saranno prodotti sulla base di una conoscenza scientifica, in modo che siano utili all'organismo. Quindi potremo avere pane, pasta, biscotti, dolci, e anche latte, burro, uova ecc. con una corretta combinazione che rispecchierà le indicazioni della nutrigenomica.

La prospettiva futura, ma forse non molto lontana, è di poter prescrivere una dieta ed eventuali integrazioni con micronutrienti e macronutrienti in funzione dell'assetto genetico del singolo individuo per prevenire o curare meglio il diabete, l'obesità, le dislipidemie, le malattie infiammatorie croniche, i tumori e molto verosimilmente anche malformazioni congenite come ad esempio quei difetti del tubo neurale, in particolare il mielomeningocele, insensibili all'azione preventiva dell'acido folico^{74, 75}.

Secondo alcuni, nel 2020 tutti noi conosceremo le nostre esigenze alimentari in rapporto al nostro assetto genetico: alcuni soggetti avranno bisogno di una dieta con maggior contenuto di grassi e basso di carboidrati, altri, la maggior parte, il contrario. Test *ad hoc* diranno se abbiamo bisogno di un apporto extra di vitamine, minerali o di acidi grassi omega-3, chiarendo almeno in parte perché, questi ultimi, in alcuni soggetti sono efficaci e in altri no⁷⁶. Verranno pertanto concepite nuove generazioni di prodotti e alimenti arricchiti di specifiche sostanze be-

nefiche per la salute, non solo dei soggetti affetti dalle varie patologie ma, a scopo preventivo, anche per i soggetti sani ci saranno prodotti "su misura".

Tutto questo però aprirà notevoli problemi etici, medico legali e sulla questione della privacy del DNA. Una particolare cura e attenzione dovrà essere riservata all'inquadramento legislativo della gestione dei dati genetici raccolti a mano a mano che si procede nell'avventura della postgenomica. I dibattiti saranno sempre più all'ordine del giorno ^{74, 77}.

Conclusioni

Da quanto ora esposto appare evidente che, negli ultimi anni, la dietologia è andata incontro a notevoli cambiamenti. All'inizio era importante individuare i cibi che potevano danneggiare l'individuo affetto da particolari patologie per eliminarli dalla dieta. La prescrizione dell'internista, del pediatra o del dietologo consisteva in una serie di indicazioni sui possibili menù e, in una lista più o meno punitiva, di alimenti vietati e alimenti permessi. In un prossimo futuro, peraltro già cominciato, la nutrigenetica e la nutrigenomica, ci permetteranno di sapere quali sono i geni che costituiscono il nostro organismo fornendoci informazioni sull'azione dei singoli nutrienti sul ciclo vitale del DNA e aiutandoci anche a orientarci verso una combinazione alimentare di nutrienti che "fa bene" evitando quella che "fa male". L'individuazione del corretto modo di alimentarsi in base al DNA di ognuno di noi, ci darà la possibilità di seguire un'alimentazione corretta, su misura per i geni di ogni singola persona, che però potrà cambiare, nel corso degli anni, a seconda dei cambiamenti del nostro organismo ^{6, 8, 52, 76, 77}. Potremo avere bevande e cibi con integratori, vitamine e sostanze più appropriate per la propria struttura genetica. I ristoratori potrebbero preparare specialità tarate su diversi assetti genetici e, tenendo conto dell'eventuale predisposizione al diabete o all'obesità o alle patologie cardiovascolari o ai processi infiammatori cronici o ai tumori, offrire i cibi più adeguati per la salute dei vari clienti. Si potrebbe, inoltre, ridisegnare il piano nutrizio-

nale di specifici sottogruppi della popolazione.

I geni devono essere "accesi" per essere in grado di funzionare e definire le caratteristiche del nostro organismo: aspetto, comportamento, benessere. Tale attivazione è di estrema importanza non solo in ambito nutrizionale. Infatti, i nostri geni sono praticamente gli stessi di quelli dello scimpanzè, da cui differiscono solo per l'1%, ma le differenze tra le due specie sono enormi. È pertanto chiaro che la composizione dei geni, molto verosimilmente, non è così determinante come si potrebbe pensare, mentre è fondamentale se, come e quando vengono attivati. Le differenze nei meccanismi di accensione e spegnimento di questi geni comuni potrebbero spiegare le evidenti differenze esistenti tra noi e gli scimpanzè? Rimane poi da chiarire perché come e quando l'uomo ha iniziato a regolare in maniera differente i propri geni. Secondo alcuni nel cibo si potrebbe trovare, almeno in parte, la giusta risposta, in quanto la diversa alimentazione, l'utilizzo del fuoco e l'acquisizione delle tecniche di cottura sarebbero stati determinanti per questa evoluzione. Con la cottura alcuni nutrienti sarebbero divenuti più disponibili per l'organismo, altri meno, e l'organismo si sarebbe dovuto difendere meno dalle tossine presenti negli alimenti vegetali e animali. I cambiamenti della dieta avrebbero portato a cambiamenti nel metabolismo e nei processi biochimici tali da alterare, in milioni di anni, l'intero sistema di regolazione genica, portando all'evoluzione della specie umana.

Tutto questo significa che la dieta basata sui geni di ogni singolo individuo sostituirà le abitudini alimentari tradizionali? La "dieta mediterranea" resterà un caposaldo nel mantenimento di una buona salute? Avremo ancora alimenti come ce li dà madre natura, cipolle, pomodori, peperoni fiori di zucca, radicchio ecc. con il profumo e il gusto del cibo tradizionale? Vi sono fondati motivi per ritenere che la "dieta mediterranea" continuerà a rappresentare l'optimum della nostra alimentazione, perché proprio nell'ottica della nutrigenomica, ha, per molti millenni, plasmato il nostro patrimonio genetico.

La nutrigenomica però potrà fornire informazioni preziose su come costruire una dieta ancora più salutare per il singolo individuo. Ci potranno essere certamente spiacevoli sorprese per cui dovremo seguire certi accorgimenti dietetici ma potremmo anche venire a sapere, con piacere, che il nostro assetto genetico ci permette di mangiare cioccolata senza problemi. Lo specialista in scienza dell'alimentazione, divenendo anche un po' genetista e suggerendo alimenti arricchiti di specifiche sostanze benefiche, determinerà l'ennesima evoluzione della specie del nutrizionista.

Abbiamo quindi oggi scoperto che l'elisir di lunga vita risiede nel cibo, in quanto alcuni alimenti sono in grado di intervenire sul DNA per attivare quei geni, detti "geni della vita", che rallentano i processi biologici di invecchiamento e impediscono l'insorgenza di gravi patologie, per cui si potrebbe arrivare a costruire uno stile di vita "su misura".

In verità, Ippocrate (460-377 a.C.), padre della moderna medicina del mondo occidentale, affermava "fa che il tuo cibo sia medicina" e sosteneva che "la salute richiede la conoscenza del potere dei cibi naturali o elaborati", e ancora "se si riuscisse a dare a ciascuno la giusta dose di nutrimento ed esercizio fisico, avremmo trovato la strada per la salute".

La Scuola Salernitana (X-XIII sec.) sosteneva che "il medico del cibo osservare deve, [...] la dieta, del medicar è mèta" e Leonardo da Vinci (1452-1519) ricordava che "la vita dell'omo si fa delle cose mangiate" mentre in tempi più recenti Ludwig Feuerbach (1804-1872), filosofo tedesco padre del pensiero materialista moderno e precursore di Karl Marx sulla via del socialismo scientifico, sosteneva anche l'importanza etica e politica degli alimenti e affermava che "i cibi si trasformano in sangue e il sangue in cuore e cervello, in materia di pensieri e di sentimenti. L'alimento umano è il fondamento della cultura, del sentimento, del progresso di un popolo: l'uomo è ciò che mangia (*Man ist was Man ist*)? Vi sono quindi fondati motivi per ritenere che abbiamo solo aggiunto conoscenze tecniche a un saggio antico sapere ⁷⁸.

Riassunto

Gli anni venti del secolo da poco concluso sono stati particolarmente fruttuosi per alcune scoperte realizzate in tale periodo. Nel 1922 è stata confermata l'azione preventiva e terapeutica dell'olio di fegato di merluzzo e dei raggi solari contro il rachitismo e nel 1929 sono stati scoperti gli acidi grassi essenziali omega-6 e omega-3. Il ruolo svolto dall'olio di fegato di merluzzo dall'inizio del suo impiego non si esplica solo sulla prevenzione del rachitismo per l'azione sull'assorbimento del calcio, sulla formazione delle ossa e sulla crescita. Gli acidi grassi essenziali omega-6 e omega-3 in esso contenuti, come quelli della dieta, non influenzano solo lo stato biofisico delle membrane cellulari ma, in particolare, l'elevato contenuto degli omega-3 a lunga catena, contribuisce, con un meccanismo nutraceutico, a favorire, fin dalle prime epoche della vita, lo sviluppo e la funzionalità del cervello, della retina e del tessuto nervoso in generale. È inoltre utile per un'adeguata elasticità delle pareti delle arterie, prevenendo o ritardando i disturbi cardiovascolari e la demenza senile, per un corretto funzionamento di tutto il sistema immunitario e per prevenire, o almeno ritardare, la comparsa di processi infiammatori-degenerativi cronici e neoplastici. Gli acidi grassi essenziali, per via diretta e indiretta e attraverso molteplici vie, condizionano l'attività di geni e proteine e svolgono un importante ruolo sui meccanismi dell'infiammazione, elemento base di molte malattie croniche, comprese le coronaropatie, l'artrite reumatoide e le neoplasie. È però oggi difficile evidenziare i soggetti che trarranno vantaggi dagli interventi dietetici. Un'adeguata conoscenza del patrimonio genetico individuale correlato con gli alimenti e l'effetto degli alimenti sulla espressione dei geni attraverso meccanismi nutrigenomici permetterà di identificare i soggetti più sensibili all'azione nutraceutica degli acidi grassi omega-3.

Parole chiave: Acidi grassi omega-3 - Olio di fegato di merluzzo - Olio di pesce - Vitamina D - Alimentazione - Nutrigenomica - Bambini.

Bibliografia

1. Carpenter JK, Zhao L. Forgotten mysteries in the early history of vitamin D. *J Nutr* 1999;129:923-7.
2. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr* 2004;134:1299-302.
3. McCollum EV, Davis M. Observations on the isolation of the substance in butter fat which exerts a stimulating effect on growth. *J Biol Chem* 1914;19:245-50.
4. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922;53:293-312.
5. Chick H, Dalyell EJ, Hume EM, Mackay HM *et al*. The aetiology of rickets in infants: prophylactic and curative observations at the Vienna University Kinderklinik. *Lancet* 1922;2:7-11.

6. Gillies PJ. Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc* 2003;103(Supp 12):S50-5.
7. Davis CD, Hord NG. Nutritional "omics" technologies for elucidating the role(s) of bioactive food components in colon cancer prevention. *J Nutr* 2005;135:2694-7.
8. Mariman EC. Nutrigenomics and nutrigenetics: the "omics" revolution in nutritional science. *Biotechnol. Appl Biochem* 2006;44:119-28.
9. Mariani-Costantini R, Mariani-Costantini A. Challenges of food and nutrition in a global context. *Recenti Prog Med* 2006;97:511-8.
10. Ferguson LR. Nutrigenomics: integrating genomic approaches into nutrition research. *Mol Diagn Ther* 2006;10:101-8.
11. Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929;82:345-67.
12. Caramia G, Nobilini A. Il ruolo degli acidi grassi essenziali in età pediatrica. *Fano Pediatr* 1990;49-55.
13. Caramia G. Gli acidi grassi essenziali in neonatologia e pediatria. *Progress in Nutrition* 1999;3-4:49-58.
14. Crawford MA, Doyle W, Drury P, Leighfield M, *et al.* The essential role of n-6 and n-3 fatty acids during development. *Proceedings 3rd International Symposium on nutritional and gastrointestinal problems in childhood.* 1987; 105-112.
15. Warthon B. Food for the brain. *Atti VIII Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute.* Ancona-Portonovo 1991. p. 44-51.
16. Cocchi M, Noble R. Ruolo del DHA nello sviluppo embrionale. *Nutrizione* 1992;15:23.
17. Moore SA. Cerebral endotelium and astrocytes co-operate in supplying docosahexaenoic acid to neurones. *Adv Exp Med Biol* 1993;331:229-33.
18. Cocchi M. The significance of n-3 fatty acids in foetal/neonatal development and some alternative sources. *Proceedings of the Nutrition Society* 1993;52:224-9.
19. Cocchi M. Acidi grassi polinsaturi, cervello e membrana. *Atti XIV Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute.* Ancona-Portonovo 1997. p. 161-6.
20. Cocchi M. Cervello, retina e fertilità. *Milano: Il Segnale Editore;* 1998.
21. Cocchi M, Tonello L. Considerazioni biologiche, biochimiche e matematiche sull'applicazione di una Rete Neurale Artificiale nello studio del rapporto fra acidi grassi delle piastrine e depressione maggiore. *J B Res.* In press.
22. Agostoni C, Trojan S, Bellù R, Riva E, Giovannini M. Neurodevelopmental quotient of healthy term infants and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res* 1995;38:262-6.
23. Carlson SE. The role of omega 3 and omega 6 fatty acids in development and general Health. *Atti XVI Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute.* Ancona-Portonovo 1999. p. 286-91.
24. Puri BK. *Attention-deficit hyperactivity disorder: a natural way to treat ADHD.* London: Hammersmith Press; 2005.
25. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C *et al.* Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369:578-85.
26. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005;12:1191-7.
27. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T *et al.* Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J Immunol* 2006;176:1848-59.
28. Chiang N, Serhan CN. Cell-cell interaction in the transcellular biosynthesis of novel omega-3-derived lipid mediators. *Methods Mol Biol* 2006;341:227-50.
29. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition – implication for the preterm infant. *J Perinatol* 2005;25(Suppl):2-6.
30. Lucas A. Early diet and later outcome in premature babies. *Atti X Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute.* Ancona-Portonovo 1993. p. 44-51.
31. Innis SM. Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:27-43.
32. Sublette ME, Hibbeln JR, Galfalvy H, Oquendo MA, Mann JJ *et al.* Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry* 2006;163:1100-02.
33. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and antioxidants in edible wild plants. *Biol Res* 2004;37:263-77.
34. Oh R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:28-36.
35. Olsen SF, Secher NJ: Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *Br Med J* 2002;324:1-5.
36. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:469-79.
37. Prescott SL, Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:123-9.
38. Dunstan JA, Prescott SL. Does fish oil supplementation in pregnancy reduce the risk of allergic disease in infants? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:215-21.
39. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003;111:39-44.
40. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2004;134:2991-7.
41. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y *et al.* Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
42. Hwang I, Cha A, Lee H, Yoon H, Yoon T, Cho B *et al.* n-3 polyunsaturated fatty acids and atopy in Korean preschoolers. *Lipids* 2007;42:345-9.
43. Paschos GK, Magkos F, Panagiotakos DB, Votteas V, Zampelas A. Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1201-6.
44. Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, Zhao G, West SG, Corwin RL. An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutr J* 2007;6:2.
45. Ordovas JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006;83:443S-6S.
46. La Guardia M, Giammanco S, Di Majo D, Tabacchi G, Tripoli E, Giammanco M. Omega 3 fatty acids: biological activity and effects on human health. *Panminerva Med* 2005;47:245-57.
47. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother* 2006;60:502-7.

48. Ge Y, Chen Z, Kang ZB, Cluette-Brown J, Laposata M, Kang JX. Effects of adenoviral gene transfer of *C. elegans* n-3 fatty acid desaturase on the lipid profile and growth of human breast cancer cells. *Anticancer Res* 2002;22:537-43.
49. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC *et al.* Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004;80:204-16.
50. Kelavkar UP, Hutzley J, Dhir R, Kim P, Allen KG, McHugh K. Prostate tumor growth and recurrence can be modulated by the omega-6:omega-3 ratio in diet: athymic mouse xenograft model simulating radical prostatectomy. *Neoplasia* 2006;8:112-24.
51. Xia SH, Wang J, Kang JX. Decreased n-6/n-3 fatty acid ratio reduces the invasive potential of human lung cancer cells by down regulation of cell adhesion/invasion-related genes. *Carcinogenesis* 2005;26:779-84.
52. Kaput J, Perlina A, Hatipoglu B, Bartholomew A, Nikolsky Y. Nutrigenomics: concepts and applications to pharmacogenomics and clinical medicine. *Pharmacogenomics* 2007;8:369-90.
53. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet A, Martínez JA. Advances in molecular nutrition: nutrigenomics and/or nutrigenetics. *Nutr Hosp* 2005;20:157-64.
54. Ghosh D, Skinner MA, Laing WA. Pharmacogenomics and nutrigenomics: synergies and differences. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:567-74.
55. Miggiano GA, De Sanctis R. Nutritional genomics: toward a personalized diet. *Clin Ter* 2006;157:355-61.
56. Afman L, Muller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc* 2006;106:569-76.
57. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-34.
58. Grant WB, Garland CF, Gorham ED. An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin D per day. *Recent Results Cancer Res* 2007;174:225-34.
59. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M *et al.* Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-6.
60. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M *et al.* Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-11.
61. Spina CS, Ton L, Yao M, Maehr H, Wolfe MM, Uskokovic M *et al.* Selective vitamin D receptor modulators and their effects on colorectal tumor growth. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:757-62.
62. Knight JA, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R. Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:422-9.
63. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633-7.
64. Kaput J, Noble J, Hatipoglu B, Kohrs K, Dawson K, Bartholomew A. Application of nutrigenomic concepts to Type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:89-103.
65. Anil E. The impact of EPA and DHA on blood lipids and lipoprotein metabolism: influence of apoE genotype. *Proc Nutr Soc* 2007;66:60-8.
66. Kaput J, Ordovas JM, Ferguson L, van Ommen B, Rodriguez RL, Allen L *et al.* The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health. *Br J Nutr* 2005;94:623-32.
67. Corella D, Lai CQ, Demissie S, Cupples LA, Manning AK, Tucker KL *et al.* APOA5 gene variation modulates the effects of dietary fat intake on body mass index and obesity risk in the Framingham Heart Study. *J Mol Med* 2007;85:119-28.
68. Caramia G. Iperomocisteinemia: aspetti nutraceutici dei folati. *Atti XXI Congresso Internazionale Bambino Progetto Salute*. Ancona 24-25-26 giugno 2004. p. 21-33.
69. Kornman KS. Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am J Clin Nutr* 2006;83:S475-83.
70. Duff GW. Evidence for genetic variation as a factor in maintaining health. *Am J Clin Nutr* 2006;83:431S-5S.
71. Davis CD, Ross SA. Dietary components impact histone modifications and cancer risk. *Nutr Rev* 2007;65:88-94.
72. Awadelkarim KD, Aceto G, Veschi S, Elhaj A, Morgano A, Mohamedani AA *et al.* BRCA1 and BRCA2 status in a Central Sudanese series of breast cancer patients: interactions with genetic, ethnic and reproductive factors. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:189-99.
73. Scapagnini G, Colombrita C, Amadio M, D'Agata V. Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:395-403.
74. Ferguson LR, Shelling AN, Lauren D, Heyes JA, McNabb WC. Nutrigenomics New Zealand. Nutrigenomics and gut health. *Mutat Res* 2007;622:1-6.
75. Caramia G, Belardinelli R. Iperomocisteinemia in età evolutiva e aspetti nutrizionali dei folati: un fattore di rischio cardiovascolare precoce. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;66:275-85.
76. Bordoni A, Astolfi A, Morandi L, Pession A, Danesi F, Di Nunzio M *et al.* N-3 PUFAs modulate global gene expression profile in cultured rat cardiomyocytes. Implications in cardiac hypertrophy and heart failure. *FEBS Lett* 2007;581:923-9.
76. Kaput J, Rodriguez RL. Nutrigenomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004;1516:166-77.
77. Castle D, Ries NM. Ethical, legal and social issues in nutrigenomics: The challenges of regulating service delivery and building health professional capacity. *Mutat Res* 2007;622:138-43.
78. Kaput J. Nutrigenomics 2006 update. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:279-87.
79. Caramia G. Interazioni fra organismo e nutrienti: attualità sul benessere. *Atti Congresso Internazionale "Pediatric Allergy: from bench to bedside"*. Milano 19-21 gennaio 2006. p. 1-4.