

XXIII Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Milano, 15-17 Settembre 2011

ALLATTAMENTO MATERNO ED EPIGENETICA

Giuseppe Banderali

Clinica Pediatrica

Ospedale San Paolo

Università degli Studi di Milano

ALLATTAMENTO MATERNO

L'allattamento materno deve essere considerato **la modalità di alimentazione normale nei primi 6 mesi di vita.**

In passato, definire il latte materno come l'alimento ottimale sembrava sottointendere che l'allattamento artificiale fosse la forma di alimentazione normale.

*ESPGHAN Committee on Nutrition Breast-feeding: a commentary by the
ESPGHAN Committee on Nutrition. Journal of Pediatric
Gastroenterology and Nutrition Jan 2009*

ALLATTAMENTO MATERNO

- è bilanciato da un punto di vista nutrizionale
- contiene sostanze immunologicamente attive
- è sicuro dal punto di vista microbiologico
- è specie-specifico, diade madre-bambino dipendente
- non è statico, ma dinamico
- è economico

ALLATTAMENTO MATERNO

Le organizzazioni internazionali raccomandano l'allattamento al seno esclusivo nei **primi 6 mesi** di vita e la prosecuzione dell'allattamento al seno durante l'**intero periodo del divezzamento**.

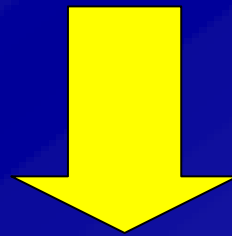
WHO. Global Data Bank on Breastfeeding. Breastfeeding: the best start. Geneva: WHO Nutrition Unit, 1996.

EPIGENETICA

dal greco

Epi (*επί*) = SOPRA

Genetica = I GENI



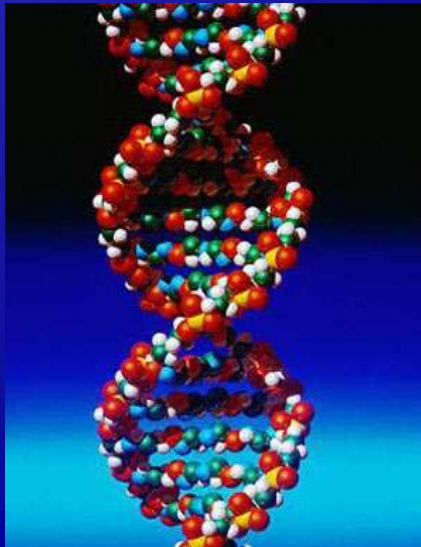
SOPRA IL DNA

Fattori in grado di modificare l'espressione genica e quindi il fenotipo

EPIGENETICA

**“Epigenetic changes influence the phenotype
without altering the genotype”**

Lewin, Essential Genes 2006



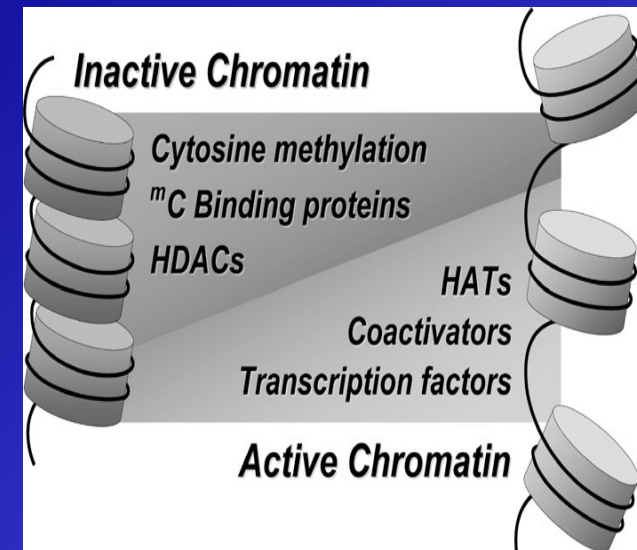
**I FATTORI EPIGENETICI
NON ALTERANO LA SEQUENZA
NUCLEOTIDICA DEL DNA, MA NE MODIFICANO
L'ESPRESSIONE**

MECCANISMI EPIGENETICI

I MECCANISMI EPIGENETICI, CHE COMPREDONO ACETILAZIONI E METILAZIONI POST TRADUZIONALI DEL DNA, SONO LA BASE PER COMPRENDERE LA RELAZIONE TRA ORGANISMO E AMBIENTE.

ESSI INFLUENZANO IL MODO CON CUI I GENI VENGONO ESPRESI.

Waterland 2007, Annu.Rev.Nutr.



JANUARY 12, 2009

Joe Klein:
The CIA's
Afghan Disaster

Yemen: The
New Center
Of Terror

Why the Recession
Hasn't Been Cool
To Teens

TIME

WHY YOUR DNA ISN'T YOUR DESTINY

The new science of epigenetics
reveals how the choices you
make can change your genes
—and those of your kids

BY JOHN CLOUD

www.time.com

NUTRIGENOMICA

Studio dei meccanismi biologici alla base del rapporto tra alimentazione e regolazione del genoma



Genetica nutrizionale (nutrigenetica)

Identificazione delle variazioni genetiche che influenzano le vie della digestione e del metabolismo delle molecole introdotte con la dieta.

CONOSCENZA DEI RISCHI E BENEFICI INDIVIDUALI
DI DETERMINATE COMPONENTI DELLA DIETA



NUTRIZIONE PERSONALIZZATA ALLA COSTITUZIONE
GENETICA DELL'INDIVIDUO.

l'esempio dei polimorfismi del gene dell'APO E

Apolipoprotein E gene promoter $-219G \rightarrow T$ polymorphism increases LDL-cholesterol concentrations and susceptibility to oxidation in response to a diet rich in saturated fat¹⁻³

Juan Antonio Moreno, Francisco Pérez-Jiménez, Carmen Marín, Purificación Gómez, Pablo Pérez-Martínez, Rafael Moreno, Cecilia Bellido, Francisco Fuentes, and José López-Miranda

American Journal of Clinical Nutrition ,Vol 80,No 5,1404-1409,November 2004

I portatori dell'allele T hanno livelli più elevati di colesterolo LDL (P<0.05) e di Apolipoproteina B (P<0.05) in seguito ad una dieta caratterizzata da acidi grassi saturi rispetto ai soggetti non portatori

Il polimorfismo $-219G \rightarrow T$ può parzialmente spiegare le differenze individuali nella risposta alla dieta

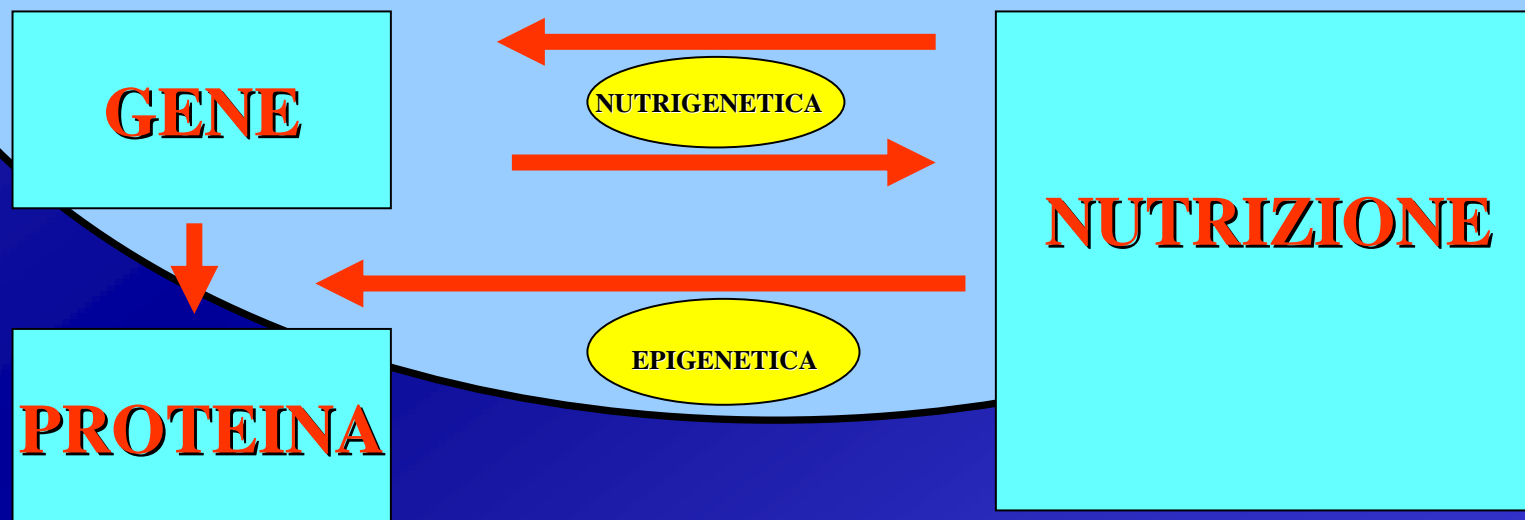
Epigenetica nutrizionale

Effetti che i diversi nutrienti possono avere nei confronti del DNA o della cromatina attraverso modifiche della loro espressione.

Ingegneria nutrizionale

Applicazione pratica delle informazioni fornite dalla nutrigenomica

NUTRIGENOMICA



IL LATTE MATERNO E' UN
FATTORE EPIGENETICO
NUTRIZIONALE IN GRADO DI
INFLUENZARE L'ESPRESSIONE
GENICA E QUINDI IL FENOTIPO?

LATTE MATERNO ED OUTCOME FUNZIONALE



“Having type two diabetes in mid-life may reduce a person’s life expectancy by an average of **six years**”

Medical Research Council 2011

Identificate varianti genetiche che aumentano il rischio di sviluppare diabete tipo 2

REPORT

A Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants

Scott, et al. Science, 2007

IL RUOLO DELL’EPIGENETICA NEL DETERMINARE LA SUSCETTIBILITA’ INDIVIDUALE SARA’ SEMPRE PIU’ IMPORTANTE.

...E L’ALLATTAMENTO MATERNO???

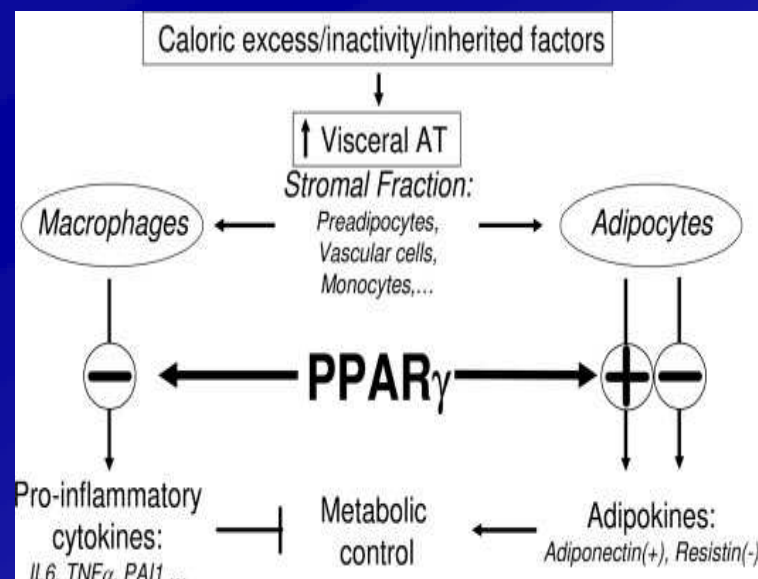
ALLATTAMENTO MATERNO E OBESITA'

QUALI POSSIBILI MECCANISMI?

PPAR γ 2

Il *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR γ 2) è un fattore di trascrizione espresso negli adipociti che regola:

- 1- la differenziazione degli adipociti
- 2- la sensibilità all'insulina
- 3- il metabolismo delle lipoproteine



Tra le numerose varianti del gene PPAR γ 2, una delle più comuni è il polimorfismo Pro12Ala

**IL POLIMORFISMO Pro12Ala DEL GENE
PPAR γ 2 E' ASSOCIATO AD UN PIU'
ELEVATO VALORE DI BMI E AD
OBESITA' IN ETA' ADULTA.**

Meirhaeghe, 2000, Int J Obes Relat Metab Disord

**Ci sono dei fattori ambientali- nutrizionali che modulano
l'effetto del polimorfismo di PPAR γ 2 sul tessuto adiposo?**

POSSIBILE RUOLO EPIGENETICO DELL'ALLATTAMENTO MATERNO

Breast-Feeding Modulates the Influence of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPARG2) Pro 12Ala Polymorphism on Adiposity in Adolescents

The Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA)
cross-sectional study

Verier et al, Diabetes Care 2010

- L'allele Ala12 del gene PPAR γ 2 è associato ad un più elevato *adiposity index* (BMI, circonferenza addominale, pliche cutanee) negli adolescenti che non sono stati allattati al seno da piccoli.

**L'allattamento al seno in misura dose dipendente
modula l'effetto negativo del polimorfismo
Pro12Ala sull'adiposita'**

**ALLATTAMENTO
MATERNO E
COLESTEROLO**

ALLATTAMENTO MATERNO E COLESTEROLO

Elevato apporto di colesterolo in età precoce



Down-regulation di idrossimetil-glutaril-CoA-reduttasi epatica



Ridotta sintesi endogena di colesterolo



Latte materno determinante epigenetico positivo

Resta da indagare se tale pattern metabolico persista in età adulta.

G. Owen. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. Pediatrics 2002

**ALLATTAMENTO MATERNO E
RUOLO PROTETTIVO NELLO
SVILUPPO DI ENTEROCOLITE
NECROTIZZANTE NEONATALE**

Human breast milk suppresses the transcriptional regulation of IL-1 β -induced NF- κ B signaling in human intestinal cells

Ryoko Minekawa,¹ Takashi Takeda,¹ Masahiro Sakata,¹ Masami Hayashi,¹
Aki Isobe,¹ Toshiya Yamamoto,² Keiichi Tasaka,¹ and Yuji Murata¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka 565-0871;
and ²Department of Gynecology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

Am J Physiol Cell Physiol, 2004

L'interleuchina 1 β può stimolare la secrezione dell'IL-8 attraverso l'attivazione del fattore di trascrizione nucleare κ B (NF- κ B) nelle cellule intestinali. Il latte materno sembra inibire tale pathway di attivazione.

Il latte materno potrebbe essere protettivo nei confronti dello sviluppo di NEC neonatale mediante la down regolazione dell'espressione genica dell' IL-8, una citochina proinfiammatoria coinvolta nella patofisiologia della NEC.

ALLATTAMENTO MATERNO E SVILUPPO DI CARCINOMA MAMMARIO IN DONNE GENETICAMENTE PREDISPOSTE

Breast-feeding and the Risk of Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers

*H. Jernström, J. Lubinski, H. T. Lynch, P. Ghadirian, S. Neuhausen, C. Isaacs,
B. L. Weber, D. Horsman, B. Rosen, W. D. Foulkes, E. Friedman, R. Gershoni-
Baruch, P. Ainsworth, M. Daly, J. Garber, H. Olsson, P. Sun, S. A. Narod*

Journal of the National Cancer Institute, 2004

Donne con mutazioni patogenetiche del gene BRCA1 che allattano al seno per un periodo cumulativo totale superiore ad un anno hanno un rischio più basso di sviluppare carcinoma mammario rispetto alle donne con le stesse mutazioni che non hanno mai allattato al seno (OR=0,55, 95% CI=0,38-0,80; P=.001)

CONCLUSIONI

I benefici dell'allattamento materno nei confronti di obesità, ipercolesterolemia, NEC e tumori possono in parte essere spiegati con il modello epigenetico

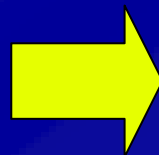


Allattamento materno fattore epigenetico in grado di influenzare l'espressione genica.

Restano da chiarire quali siano i diversi meccanismi epigenetici coinvolti.

IL LATTE MATERNO E'

- PROATTIVO
- PREDITTIVO
- PREVENTIVO
- PERSONALIZZATO
- PARTECIPATO



**COME LA
NUOVA
MEDICINA**

TAKE HOME MESSAGE

Le prospettive di modificare e personalizzare la pratica nutrizionale su cui investe la nutrigenomica non esulano dal proporre stili di vita sani a tutti.



L'esercizio fisico, ad esempio, è salutare per tutti, ed in particolare per chi è geneticamente predisposto a sviluppare patologie cardiovascolari o dismetaboliche.