

## Studio nutrigenomico sugli effetti del consumo di uva da tavola in soggetti sani

Rosa Anna Milella<sup>1</sup>, Marica Gasparro<sup>1</sup>, Fiammetta Alagna<sup>1</sup>, Maria Francesca Cardone<sup>1</sup>, Silvia Rotunno<sup>1</sup>, Domenico Catalano<sup>3</sup>, Mario Colucci<sup>2</sup>, Concetta T. Ammollo<sup>2</sup>, Donato Antonacci<sup>1</sup>, Domenica D'Elia<sup>3</sup>

<sup>1</sup>CREA, Centro di ricerca Viticoltura ed Enologia, Turi (BA)

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana - Sezione di Patologia Generale e Sperimentale - Università "Aldo Moro" – Bari

<sup>3</sup>Istituto di Tecnologie Biomediche CNR Bari

L'uva è un frutto tipico della tradizione mediterranea molto ricco in composti polifenolici. Al contrario del vino, del succo e dei singoli composti in essa contenuti, gli effetti del consumo di uva da tavola non sono mai stati studiati nell'uomo. Partendo dai nostri dati *in vitro* sull'attività antitrombotica e profibrinolitica di estratti di bucce di uva da tavola in cellule mononucleate di sangue periferico (PBMC) umano (1, 2), abbiamo condotto uno studio in vivo (3), su soggetti sani, e valutato gli effetti dell'assunzione dell'uva attraverso l'analisi del profilo di espressione genica dei PBMC isolati dagli stessi soggetti.

I PBMC offrono notevoli vantaggi per gli approfondimenti di nutrigenomica perché, oltre ad essere facilmente prelevabili, il loro profilo di espressione genica fornisce informazioni utili sullo stato di salute dell'intero organismo.

Per il nostro studio è stata utilizzata una varietà di uva da tavola nera, l'Autumn Royal, prodotta e studiata presso il Centro di ricerca Viticoltura ed Enologia di Turi (BA), e caratterizzata da una moderata concentrazione di zuccheri ed un elevato contenuto in polifenoli.

30 volontari sani sono stati trattati come segue: 20 hanno seguito una dieta arricchita d'uva (5g/kg die) per tre settimane, mentre 10 hanno seguito la loro abituale dieta, ma priva d'uva (gruppo di controllo). I campionidi sangue sono stati prelevati all'iniziodello studio (T0), alla fine del periodo di assunzione di uva (T1) e dopo un mese dalla fine dell'assunzione (T2). L'RNA, estratto dai PBMC è stato marcato e ibridato su SurePrint G3 Human Gene Expression Microarrays, 8x60K v2 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). I dati ottenuti dopo la scansione degli arrays sono stati elaborati con il software GeneSpring version 13.1.1 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). L'analisi statistica per la selezione dei geni differenzialmente espressi (DE) è stata condotta tramite ANOVA seguito dal post hoc Tukey's Honestly Significant Difference (HSD) test ( $p < 0.05$ ) corretto per il false discovery rate (FDR) dal Benjamini-Hochberg multiple testing. I risultati mostrano che più di 500 geni sono DE al T1 e quasi il doppio al T2. Per l'analisi funzionale dei geni la cui espressione appare evidentemente influenzata dall'assunzione continuativa di uva, sono stati utilizzati diversi strumenti che ci hanno offerto la possibilità di valutare sia la clusterizzazione funzionale dei geni nei diversi processi biologici che il loro arricchimento statistico in diversi pathways.

I dati ottenuti si sono rivelati interessanti sotto diversi aspetti. Primo, i risultati mostrano chiaramente che l'assunzione prolungata di uva ha un effetto marcato sull'espressione di un gran numero di geni. Come atteso, molti sono coinvolti nell'infiammazione, nella risposta immunitaria, nell'apoptosi, nell'autofagia e nella riparazione del DNA; numerosi altri, però, sono implicati nelle modificazioni epigenetiche del DNA e in diversi tipi di tumori e malattie neurodegenerative. Secondo, le modifiche del profilo di espressione genica dei PBMC si protraggono ben oltre il periodo di assunzione dell'uva, essendo il numero di geni DE quasi raddoppiato dopo 30 giorni dalla sospensione della dieta. Infine, considerando il ruolo chiave dei non-codingRNAs (ncRNAs) nella regolazione genica pre- e post-trascrizionale, va sottolineato il numero apprezzabile di ncRNAs ritrovati differenzialmente espressi. Tutti questi dati, oltre a gettare nuova luce sui meccanismi molecolari alla base degli effetti benefici sulla salute umana correlati all'assunzione di

uva, aprono un'incredibile ventaglio di possibilità di indagine che potrebbero essere essenziali per la messa a punto di nuove strategie sia di prevenzione che di cura per diverse patologie.

### **Referenze**

- 1 Carrieri C., Milella R.A., Incampo F., Crupi P., Antonacci D., Semeraro N., Colucci M. Antithrombotic activity of 12 table grape varieties. Relationship with polyphenolic profile. *Food Chem.* 2013; 140: 647-653.
- 2 Milella R.A., Antonacci D., Crupi P., Incampo F., Carrieri C., Semeraro N., Colucci M. Skin extracts from two italian table grapes (Italia and Palieri ) inhibit tissue factor expression by human blood mononuclear cells. *J Food Sci.* 2012;77(8):H154-9.
- 3 Ammollo C. T., Semeraro F., Milella R.A., Antonacci D., Semeraro N., Colucci M. Grape intake reduces thrombin generation and enhances plasma fibrinolysis. Potential role of circulating procoagulant microparticles. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2017; 50: 66-73.