



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

Effetti della dieta sui microRNA
Human MicroRNAs modulated by diet: a scoping review

Tesi di Laurea di:
Sisti Giorgia

Docente Referente
Chiar.mo Prof.
Bacchetti Tiziana

Sessione Autunnale
Anno Accademico 2023\2024



American
Society for
Nutrition

Excellence in
Nutrition Research
and Practice

Advances in Nutrition

AN INTERNATIONAL REVIEW JOURNAL

homepage della rivista: <https://advances.nutrition.org/>



I microRNA possono rappresentare un fattore di mediazione che collega dieta e regolazione metabolica. L'obiettivo dello studio è esplorare come i miRNA sono influenzati dalla dieta, identificare quali miRNA rispondono agli interventi dietetici e capire meglio le variazioni osservate nei diversi studi.



Sono stati inclusi solo gli studi condotti su popolazioni umane; dei 6167 studi, solo 25 soddisfacevano i criteri di studio e sono stati inclusi nella revisione.



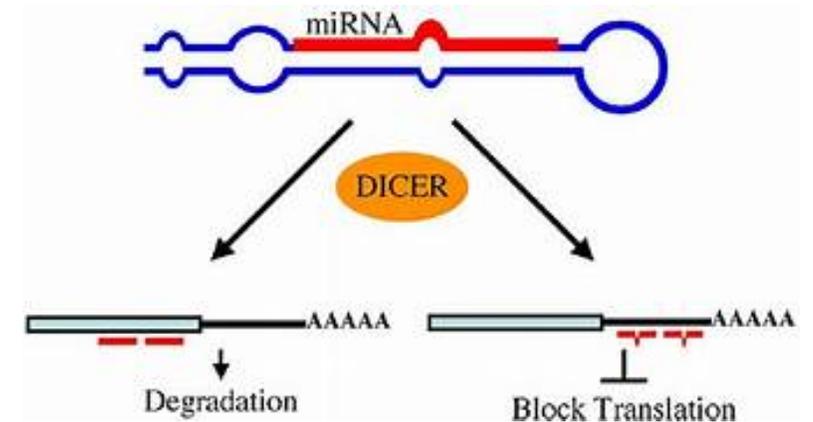
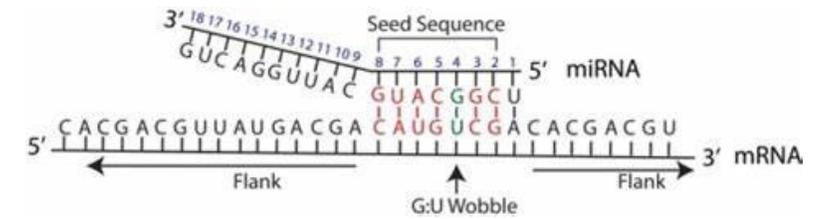
I risultati hanno dimostrato che i microRNA sono modulati in seguito a diversi interventi dietetici e che l'intensità della risposta dei microRNA è maggiore nei soggetti metabolicamente sani.



I risultati di questa revisione evidenziano la necessità di ulteriori studi.

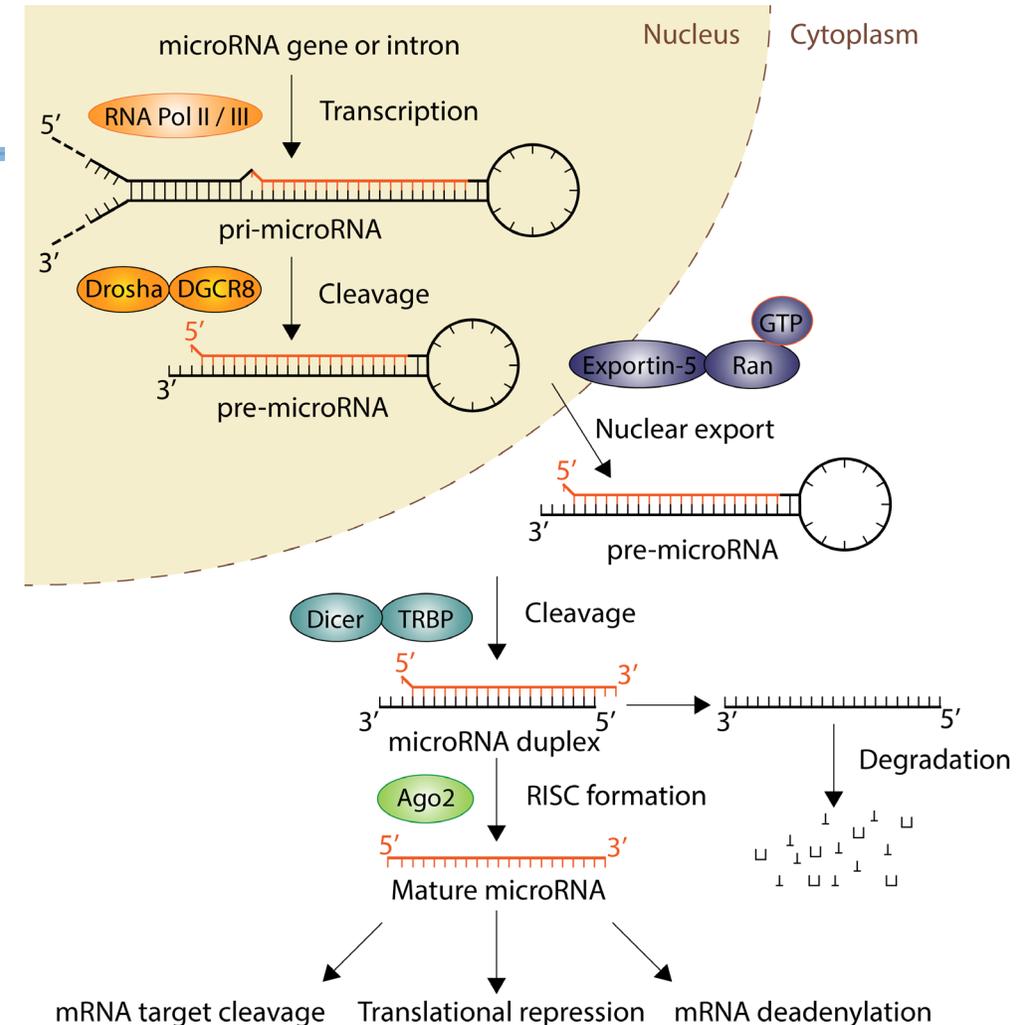
Cosa sono i miRNA?

- I **microRNA (miRNA)** sono regolatori epigenetici che influenzano i processi post-trascrizionali, determinando la degradazione o l'inibizione della traduzione dell'mRNA.
- Questi piccoli frammenti di RNA possono influenzare un gran numero di geni e hanno un ruolo importante nella regolazione del metabolismo e nella risposta a stimoli esterni, inclusi i nutrienti della dieta.
- Hanno una lunghezza compresa tra **21 e 23 nucleotidi**.
- Agiscono accoppiandosi perfettamente o imperfettamente con il loro mRNA complementare, con conseguente diminuzione dell'espressione genica
- I microRNA sono espressi in tutti i tipi di tessuto e possono essere estratti anche da biofluidi privi di cellule, come plasma e siero.
- Sono espressi in risposta a diversi tipi di stimoli (ipossia, stress, esercizio fisico) ed è stato dimostrato che anche i nutrienti influenzano l'espressione dei miRNA.
- Utilizzati come **biomarcatori** soprattutto nella ricerca nutrizionale.



Biogenesi dei microRNA

- Inizia nel **nucleo**, dove i trascritti primari di microRNA (pri-miRNA) sono generati dalla **RNA polimerasi II**.
- Un complesso costituito da RNAsi di tipo III chiamato **Drosha** taglia il pri-miRNA formando un pre-miRNA (60\70 nucleotidi) che viene trasportato nel citoplasma.
- Viene riconosciuto da **Dicer** che taglia l'anello terminale del pre-miRNA per produrre un microRNA a doppio filamento.
- Viene caricato dal complesso **RISC** dove la proteina **Argonata** separa i due miRNA maturi complementari.
- RISC conduce il filamento guida verso specifici bersagli di mRNA.



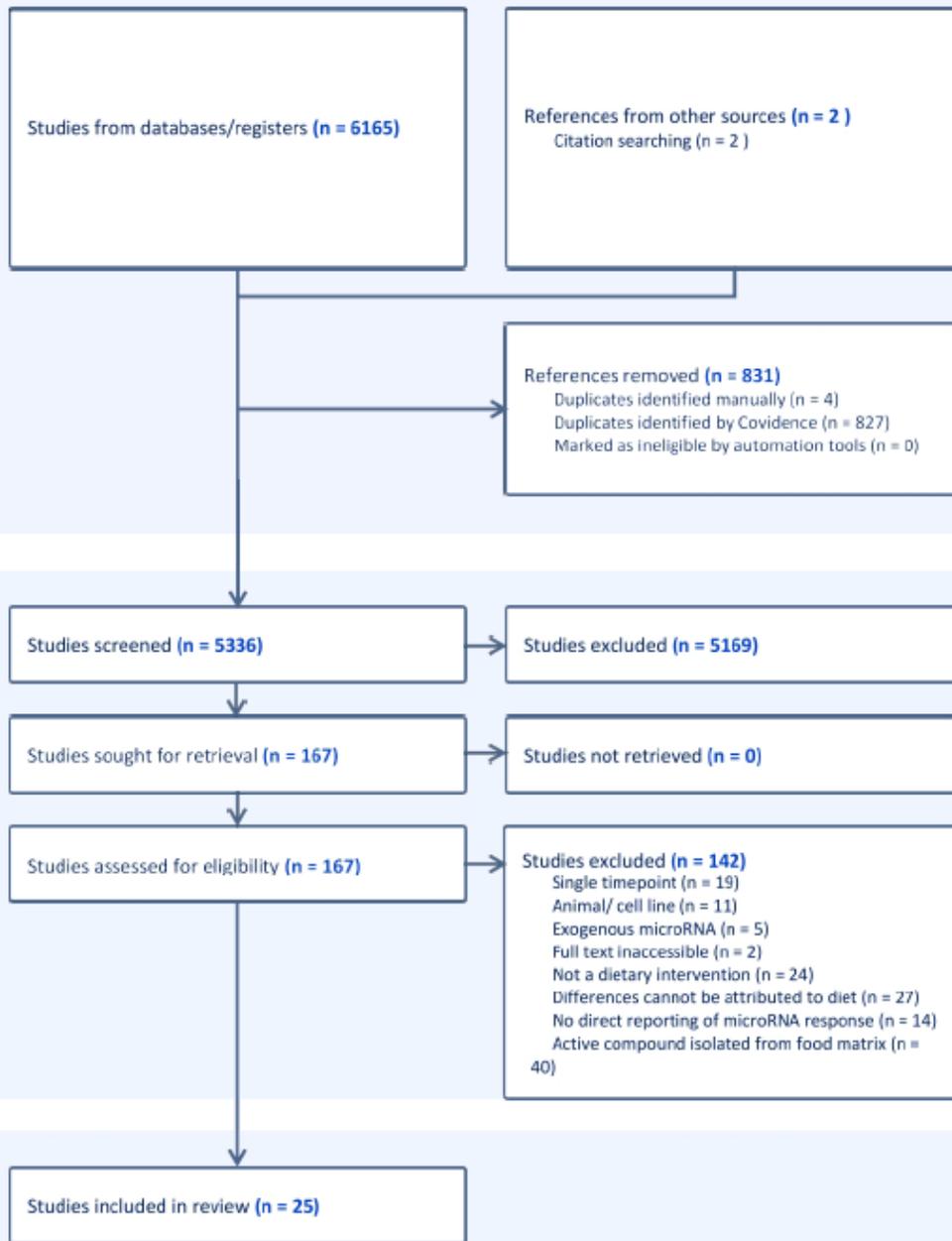
Perché è importante studiare i microRNA? I microRNA possono essere utilizzati come strumenti per modulare l'espressione genica, influenzando così i vari processi biologici, oppure come biomarcatori per diagnosticare e monitorare diverse patologie.

'MicroRNA e rischio di malattie cardiovascolari'

- È stato dimostrato che i microRNA sono disregolati negli stati patologici comprese le malattie cardiovascolari, il diabete e il cancro.
- Sono coinvolti in processi patofisiologici rilevanti nelle malattie cardiovascolari come la **disfunzione endoteliale**, l'infiammazione vascolare e lo **stress ossidativo**.
- I **microRNA extracellulari** presenti nel plasma sanguigno sono stabili e possono essere misurati con facilità, rendendoli potenziali biomarcatori non invasivi per le CVD.
- I microRNA rappresentano una classe promettente di biomarcatori per la diagnosi e prognosi delle malattie cardiovascolari, grazie alla loro capacità di riflettere cambiamenti cellulari e alla loro stabilità nei fluidi corporei.

'MicroRNA in nutrizione: modulatori epigenetici alimentari'

- Il documento esamina il ruolo dei **microRNA alimentari** nella regolazione della salute umana e nelle malattie, focalizzandosi sul loro potenziale impatto come **modulatori epigenetici**.
- I **xenomiRNA**, ossia i microRNA esogeni derivati da alimenti, vengono ingeriti e possono essere assorbiti nel sistema gastrointestinale. Una volta nel circolo sanguigno, questi microRNA vengono incapsulati in vescicole extracellulari (come esosomi) che li proteggono dalla degradazione e ne permettono il trasporto a diversi organi e tessuti. In questo modo, i microRNA possono modulare l'espressione genica in diversi tipi cellulari, con effetti potenziali sulla salute o sull'insorgenza di malattie croniche.
- I microRNA alimentari rappresentano un promettente campo di ricerca per la prevenzione e la gestione delle malattie croniche attraverso l'alimentazione.



METODI

- Sono stati esaminati oltre 6167 studi, di cui solo 25 hanno soddisfatto i criteri di inclusione, ossia studi su popolazioni umane che valutano i cambiamenti dei microRNA a seguito di un intervento dietetico.

Gli studi inclusi hanno analizzato i microRNA sia nel periodo immediatamente postprandiale che in seguito a interventi dietetici a lungo termine:

- 7 studi nel periodo immediatamente **post prandiale** → periodo successivo all'ingestione del pasto in cui tutti i tessuti utilizzano il glucosio come fonte di energia.
- Negli altri 18 studi hanno studiato i cambiamenti dell'espressione in risposta ad **eventi prolungati**.

Hanno studiato l'espressione dei microRNA tramite *microarray* o *real time PCR*.

RISULTATI: effetti nel periodo post prandiale

7 studi che hanno valutato un consumo di olio di oliva, bevande glucidiche, pasto ad alto contenuto di grassi e grassi altamente saturi.

Un pasto misto ad alto contenuto di grassi ha identificato un microRNA che è stato significativamente downregolato dopo 4 h postprandiali. L'ingestione di una bevanda zuccherata ha portato a un aumento dell'espressione di 9 microRNA e a una riduzione dell'espressione di altri 9 microRNA a 2 ore postprandiali.

È stato studiato l'impatto di un pasto ricco di grassi saturi, principalmente contenente acido palmitico, valutando i microRNA nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) di nove individui maschi sani nel periodo postprandiale. Rispetto ai microRNA dei pazienti a digiuno, 36 microRNA tra cui miR-300 e miR-369-3p erano sottoregolati e 46 microRNA tra cui miR-495-3p, miR-129-5p e miR-7-2-3p erano sovraespressi. I microRNA espressi in modo differenziale e i loro geni bersaglio previsti coinvolgevano percorsi nel cancro, percorso di segnalazione MAPK, endocitosi.

Sette studi che esaminano la modulazione dei microRNA (miRNA) attraverso interventi dietetici nel periodo postprandiale acuto.

Cibo	ID studio	Importo	Tempo	Popolazione	Disegno dello studio	Metodo di misurazione	Scomparto	MiR downregolati	MiRs impregnati
Pasto ad alto contenuto di grassi con ursodesossicolico acido o lattosio controllo	Kračmerov'a et al. [35]	6151 kJ (47,4% lipidi)	4 h	n = 10	Randomizzato crossover	qRT-PCR	CD14 ⁺ cellule	miR-181a	
Pasto ad alto contenuto di SFA	Lopez et al. [36]	30 g di saccarosio/m ² + 50 g di latte vaccino crema/m ² di superficie del corpo area; media chilocalorie, ~800	2 h	n = 9	A braccio singolo pre-post	array di miRNA convalidato da qRT-PCR	PBMC	miR-613, miR-629-3p, miR-24-2-5p, miR-555, miR-148a-5p, miR-621, miR-875-3p, miR-513c-5p, miR-1226	miR-653, miR-19b-1-5p, miR-363-5p, miR-885-3p, miR-339-3p, miR-938, miR-148b-5p, miR-593-5p, miR-200b-5p

Effetti negli interventi dietetici prolungati → 18 studi che hanno incluso noci, pistacchi, diete specifiche come la dieta mediterranea, arancia rossa, birra, carne rossa magra, mirtilli, uva.

In un ampio studio condotto dopo un anno di integrazione di noci, solo 1 microRNA è risultato modificato dall'intervento. Uno studio ha esplorato se l'integrazione di un anno di noci riduce il colesterolo LDL influenzando l'espressione dei microRNA circolanti nel siero. Gli 8 partecipanti hanno avuto una diminuzione di LDL e hsa-miR-551 sovraregolato. L'integrazione a lungo termine con noci ha ridotto LDL-C indipendentemente dai cambiamenti in c-miRNA. Il sovra-regolamento di hsa-**miR-551a**, che è stato collegato a una ridotta migrazione e invasione cellulare in diversi carcinomi, suggerisce un nuovo meccanismo delle noci nel rischio di cancro.

Cibo	ID studio	Importo	Durata	Popolazione	Disegno dello studio	Metodo di misurazione	Scomparto	MiR downregolati	MiRs impregnati
Arancia rossa succo di frutta	Capetini et al. [42]	500 mL	4 settimane	n = 20	A braccio singolo pre-post	RT-qPCR	Plasma		miR-144-3p
Birra	Daimiel et al. [40]	500 mL	14 d	n = 7	Crossover	Array personalizzato	Plasma Macrofago	let-7f-5p, miR-126-3p	miR-424-5p, miR-144-3p, miR-130b-3p miR-145a-5p
Analcolico birra		500 mL	14 d	n = 7	Crossover	Array personalizzato	Plasma Macrofago	miR-320a-3p, miR-92a-5p miR-17-5p	
Noci	Gil-Zamorano et al. [43]	15% giornaliero energia (~30-60 g/d)	1 y	n = 166	Randomizzato controllato parallelo	Screening di sottoinsieme di partecipanti con Riduzione dell'LDL-C a 1 y utilizzando il pannello	Siero		miR-551a

Variazioni individuali → La risposta dei microRNA ai cambiamenti dietetici è maggiore nei soggetti metabolicamente sani rispetto a quelli con disfunzioni metaboliche (ad es. sindrome metabolica o insulino-resistenza).

È noto che il **microRNA-21 (miR-21)** svolge un ruolo importante nella progressione del cancro; tuttavia, la sua funzione nel sistema cardiovascolare sembra essere ancora più complessa e conflittuale. Per caratterizzare l'espressione di miR-21 nel plasma di individui con o senza sindrome metabolica (MetS), sono stati studiati 58 casi di MetS e 96 controlli non-MetS. I livelli di espressione di miR-21 sono risultati significativamente diminuiti nella circolazione dei soggetti con MetS rispetto a quella dei soggetti non-MetS. MiR-21 potrebbe essere un fattore di regolazione negativo nella MetS.

Associazioni tra le modulazioni dei miRNA che rispondono alla dieta e i bersagli genici e i biomarcatori clinici.

miRNA	mRNA	Marcatori biochimici	Intervento	Riferimento
miR-9-5p	NEDD4 e FGF12 ¹		Dieta chetogenica	Ruiz-Herrero et al. [52]
miR-328a-3p		HDL, plasma	Olio extravergine di oliva a basso contenuto di polifenoli olio (al tempo di 4 ore)	Daimiel et al. [34]
miR-20a-5p		Colesterolo totale ¹	Olio extravergine di oliva a basso contenuto di polifenoli olio (al tempo di 6 ore)	Daimiel et al. [34]
miR-26b-5p		Glucosio	Olio extravergine di oliva ad alto contenuto di polifenoli olio (al punto temporale di 2 ore)	Daimiel et al. [34]
miR-21-5p	IL-6 ¹	oxLDL	Olio extravergine di oliva ad alto contenuto di polifenoli olio (al punto temporale di 2 ore) Pistacchio	Daimiel et al. [34] Hernandez-Alonso et al. [44]

CONCLUSIONI

I microRNA sono influenzati in modo complesso da vari fattori dietetici, con implicazioni significative per la nutrizione e la gestione delle malattie metaboliche.

CRITICITÀ: Variabilità dei risultati

Differenze significative tra studi dovute a:

- composizione dell'alimento e dei pasti oggetti di studio,
- l'intensità o la durata dell'intervento,
- la popolazione in cui è stato testato l'intervento,
- il campione biologico da cui sono stati isolati i microRNA,
- il momento postprandiale della raccolta dei campioni,
- il metodo utilizzato per selezionare i microRNA.

Linee guida per studi futuri

- Standardizzare i metodi: migliorare la comparabilità tra studi utilizzando criteri uniformi per misurazione e selezione dei microRNA
- Analizzare l'impatto di specifiche sostanze fitochimiche e stabilire soglie dose-risposta, considerando gli effetti di dosi e durata degli interventi
- Eliminare soggetti con condizioni metaboliche specifiche per comprendere l'eterogeneità della risposta ai componenti dietetici.