## Famiglie Bambini e.... Molecole?

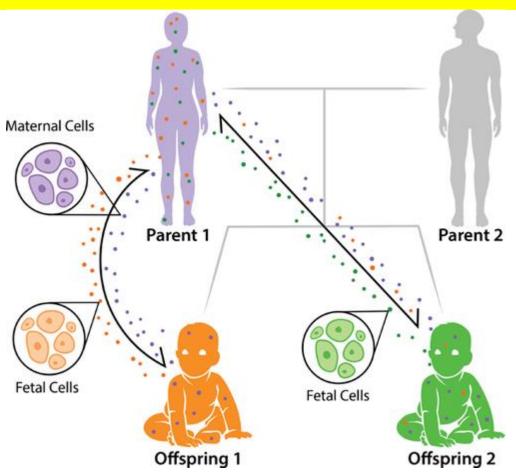
Antoniano Roma 2020 luigi greco ydongre@unina.it

## Iniziamo con una .. Chimera!



Il **Micro-Chimerismo** Materno fetale è uno scambio bidirezionale di cellule fetali e materne durante la gravidanza

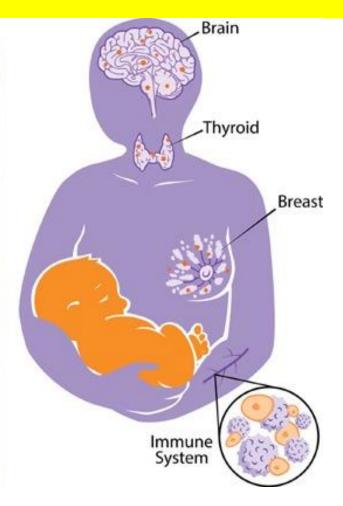
Microchimerismo Materno- Fetale è uno scambio bidirezionale di cellule fetali e materne durante la gravidanza. Durante la gravidanza, le cellule fetali transitano nel corpo materno. Allo stesso modo, ogni feto eredita le cellule di origine materna. È stato previsto che i fratelli più giovani potrebbero anche ottenere le cellule dei fratelli più grandi(cerchio arancione), che si ritroveranno all'interno del corpo del fratello più giovane. Si è visto che il microchimerismo cellulare fetale nella circolazione materna è rilevabile già 7 settimane di gestazione e rimane rilevabile nel sangue materno fino a 27 anni dopo il parto



Il Cervello, la Tiroide, la Mammella sono luogo di deposito di cellule fetali, spesso di tipo multifunzionale. Anche il Sistema immune stabilisce una relazione a doppia via con il feto e quello materno ne rimane 'imprinted' probabilmente per tutta la vita della donna. Lo scambio con il feto sembra avere una notevole influenza con la salute della donna.

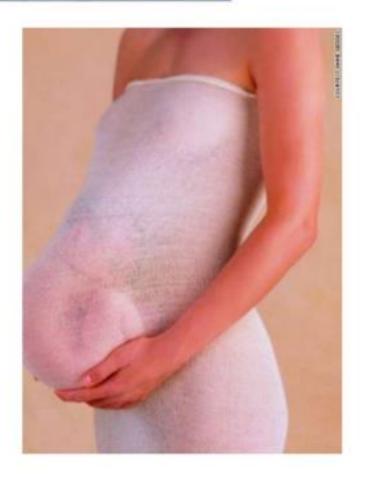
#### Mother-Offspring Tug-of-War

	Offspring's Interest	Mother's Interest
Brain	Upregulation of neuroendocrine systems underlying parental investment and bonding	Modulation of systems underlying parental investment to optimize allocation of resources over present and future offspring
Thyroid	Upregulation of heat production	Regulation of heat production at a level that optimizes allocation of resources over present and future offspring
Breast	Increase milk production	Modulate milk production to optimize allocation of resources over present and future offspring
Immune	Induced maternal tolerance. Evade detection and destruction by maternal immune system	Tolerate semi-allogeneic fetal material. Eliminate fetal cells that upregulate resource transfer to levels not consistent with optimized allocation of resources over present and future offspring



## <u>Microchimerismo materno-</u> <u>fetale, e pluribus unum</u>

Il legame tra madre e figlio è profondo e inizia a partire dalla gravidanza, ma questo si sa già. Quello che forse non tutti sanno è che attraverso la placenta, tramite la quale avviene il passaggio di nutrienti, sostanze di rifiuto e gas, mamma e figlio sono anche in grado di scambiarsi le cellule che possono andare ad albergare in molti organi del corpo e rimanere lì anche per decenni.

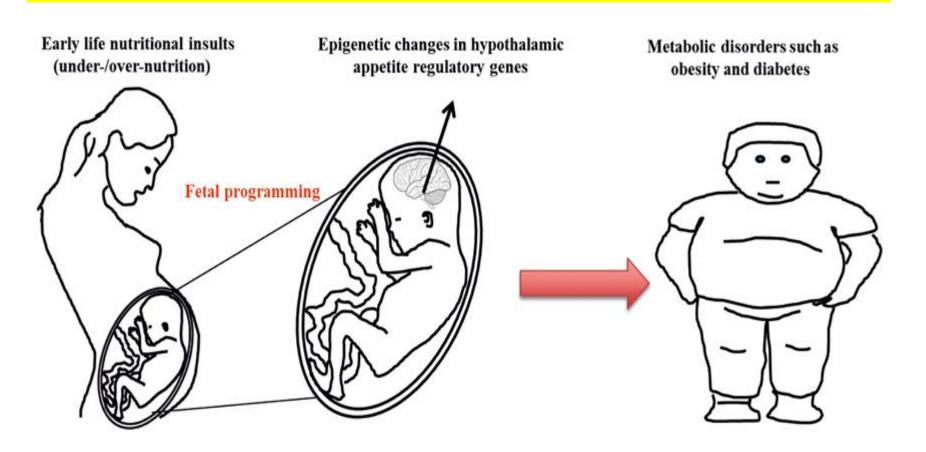


# Le staminali del feto aiutano mamma a guarire, per sempre

- In tutte le donne che hanno avuto una gravidanza il feto stesso lascia loro un pacchetto di cellule staminali capace di attivarsi in caso di malattia e di aiutare la guarigione.
- «Sono cellule immature che restano nell'organismo della donna per decenni, sempre pronte a curarla»
- «Una gravidanza dura per sempre»
- Le cellule del feto che attraversano la placenta durante la gravidanza non sono completamente immature: sono cellule progenitrici del sangue che, una volta raggiunto un organo, sono pronte a svilupparsi in una particolare direzione: ad esempio, se nel fegato compaiono lesioni dovute all'epatite, le cellule fetali si trasformano in cellule epatiche.
- Una volta attraversata la placenta, le cellule del feto entrano in circolazione nel sangue della madre e restano nel suo organismo per un lunghissimo periodo, «fino a 20 o 30 anni».
- È sufficiente una sola gravidanza per avere a disposizione questo corredo di cellule riparatrici, che i ricercatori hanno chiamato «cellule progenitrici associate alla gravidanza», indicandole con la sigla «Papc».
- Grazie ad esse, una donna che ha avuto un figlio diventa una specie di chimera in quanto nel suo organismo si trovano anche cellule di un altro individuo.

#### PROGRAMMAZIONE EPIGENETICA DELL'OBESITA'

Una alterata nutrizione materna nelle epoche critiche dello sviluppo fetale può alterare il profilo epigenetico dei geni che regolano l'appetito e l'energia, generando suscettibilità ad obesità e disturbi metabolici nel bambino

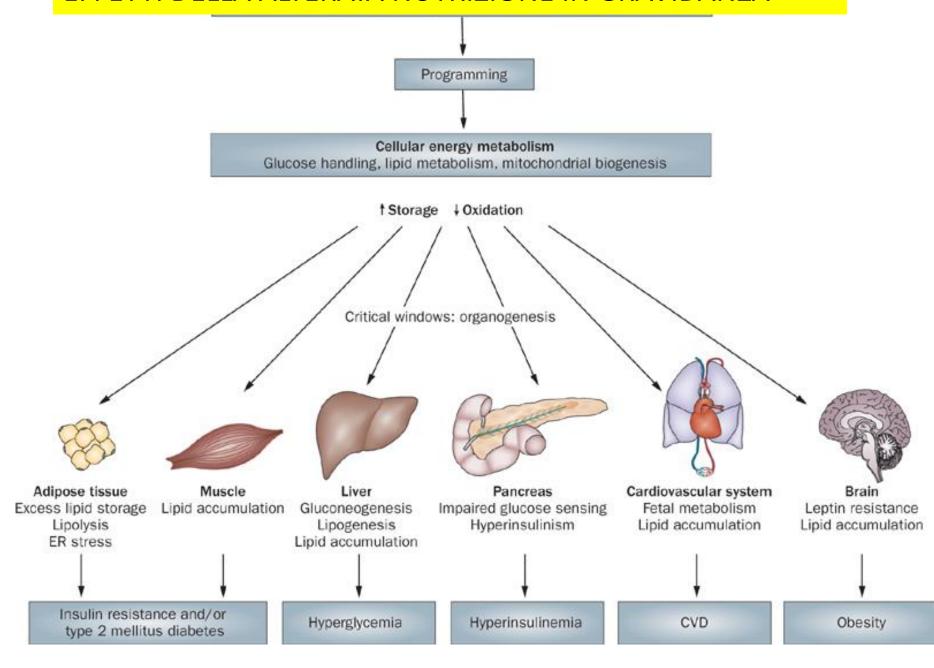


#### EFFETTI DELLA ALTERATA NUTRIZIONE IN GRAVIDANZA

Il feto sceglie il Uteroplacentral Maternal Placentral Fetal Se il feto soffre di limiti diet blood flow transfer genome percorso nutritivi, sceglie di RISPARMIATORE e proteggere il cervello, a continua ad spesa dell'equilibrio Nutrient demand exceeds supply accumulare fino ad metabolico FETAL UNDERNUTRITION 80 anni Down regulation / Early Altered **Brain sparing** of growth Maturation body composition ↓ Insulin/IGF-1 Impaired development: Cortisol Muscle ↓ Secretion and bloodvessels, liver, sensitivity kidneys, pancreas. Insulin Central Hyperlipidaemia resistance obesity Hypertension Type 2 diabetes and CHD

Ref: Maternal nutrition: Effects on health in the next generation Caroline Fall; Indian J Med Res 130, November 2009, pp 593-599.

### EFFETTI DELLA ALTERATA NUTRIZIONE IN GRAVIDANZA



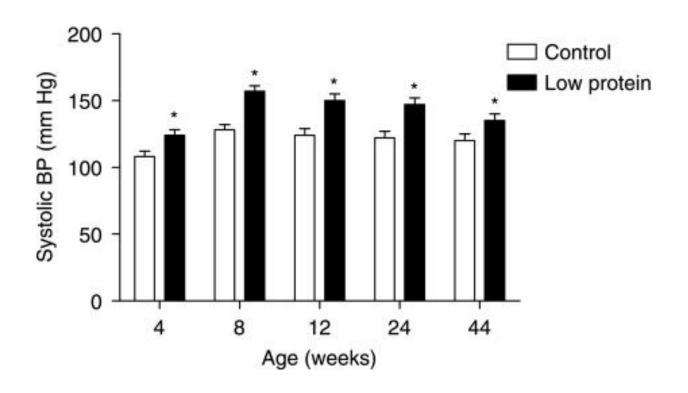
# 'NUTRITIONAL PROGRAMMING' Adverse Mental Health Effects from 'Western-Type' Dietary Fat Intake in Early Life

- Sullivan et al. (2010) Chronic Consumption of a High-Fat Diet during Pregnancy Causes Perturbations in the Serotonergic System and Increased Anxiety-Like Behavior in Nonhuman Primate Offspring. J Neurosci. 30(10) 3826-30.
- D'Asti et al (2010) Maternal dietary fat determines metabolic profile and the magnitude of endocannabinoid inhibition of the stress response in neonatal rat offspring. Endocrinology. 151(4) 1685-94.
- DeMar et al (2006) One generation of n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation increases depression and aggression test scores in rats. J Lipid Res. 47(1): 172-80.
- Trevizol et al. (2011) Comparative study between n-6, trans and n-3 fatty acids on repeated amphetamine exposure: a possible factor for the development of mania. Pharmacol Biochem Behav. 97(3) 560-5.
- Mathieu et al (2008) Synergistic effects of stress and omega-3 fatty acid deprivation on emotional response and brain lipid composition in adult rats.

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 78(6):391-401.

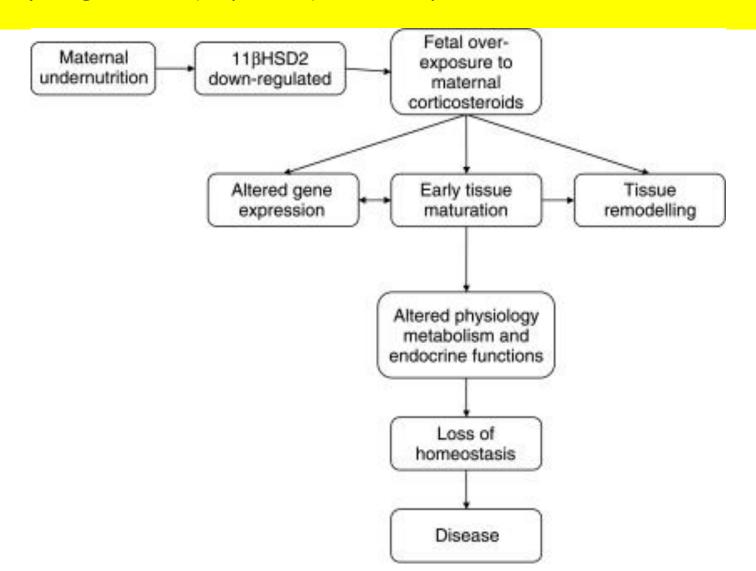


Ratte gravide col 18% o il 9% di Caseina nella dieta producono prole con una pressione arteriosa più elevata anche se la prole mangia lo stesso cibo.

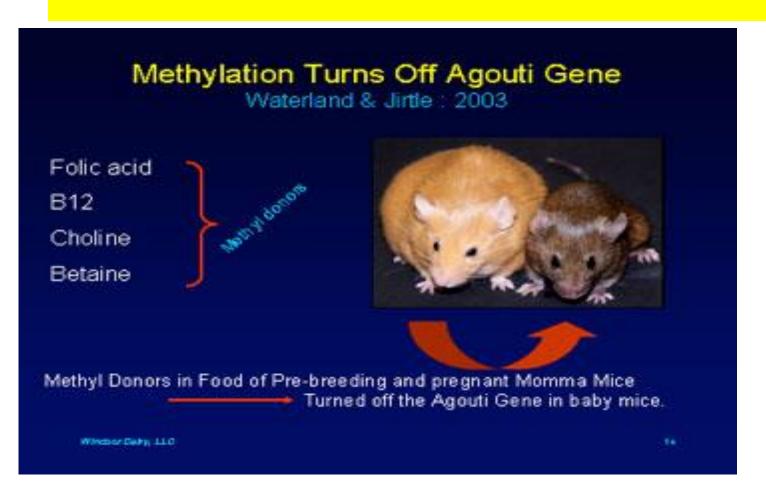


Effetti POSTNATALI ed a distanza!

Il sistema dei Glucocorticoidi è coinvolto nel Programming Nutrizionale Un eccesso di esposizione diminuendo la 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 2 (11βHSD2) ha un importante effetto sul feto



Il gene Avy controlla il colore del manto del topo : se le isole CpG del gene vengono ipometilate, per carenza di folati nella gravidanza della madre, nasce un topo GIALLO ed OBESO, ma se diamo alla mamma folati il topo nasce Marrone e normale



La dieta materna produce effetti epigenetici fondamentali nella progenie, modificando la espressione del DNA avvolto sugli istoni, mediante metilazione

#### LTR Hypomethylated



Long terminal repeat (LTR) controlling expression of the agouti gene

Maternal
Supplements
with
zinc
methionine
choline
folate

B12

LTR active: Yellow phenotype

#### **Yellow Mouse**

 High risk cancer, diabetes, obes ty

• Reduced lifespan

# excess, ectopic agouti expression (in all tissues) results in obesity, cancer, diabetes, short life and a yellow coat LTR suppressed: Pseudoagouti phenotype "normal" agouti expression (cyclical and only in hair follicles)

#### LTR Hypermethylated



### **Agouti Mouse**

- Lower risk of cancer, diabetes, obesi ty
- Longer life

La espressione della Metil-Trasferasi che controlla la metilazione (e dunque la espressione) del DNA è depressa da diete carenti in proteine.

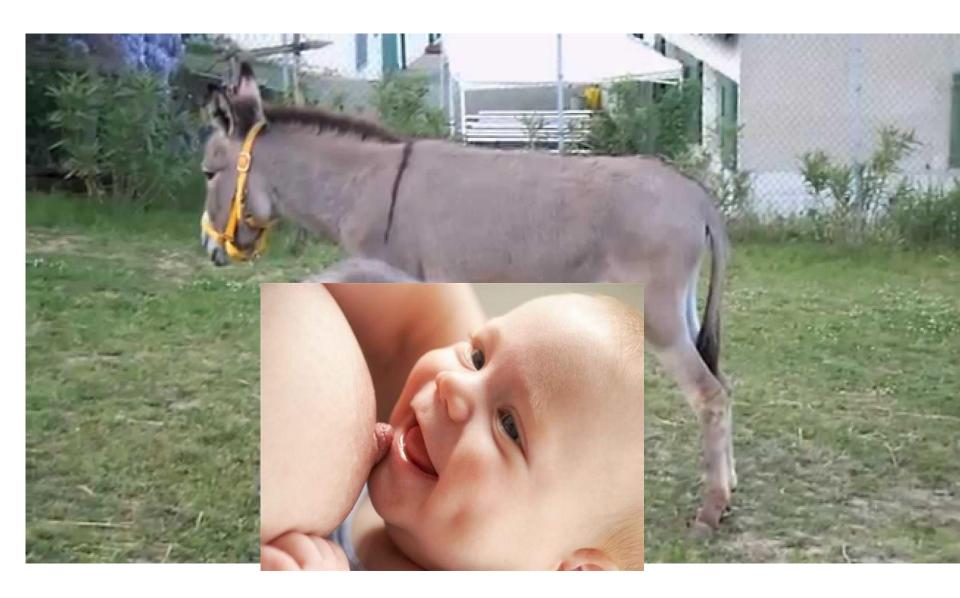
Limitando le proteine nella dieta materna produce topi ADULTI che sopra-esprimono il Peroxisome Proliferator Activated Recepror che attiva il Recettore per i Glucorticoidi .



Così vengono generati ratti normali nell'infanzia, ma adulti obesi, insulino resistenti e con steatosi epatica

Fornendo Folati come donatori di metili in UTERO, si può invertire il danno.

## Vogliamo lasciargli il SUO latte?



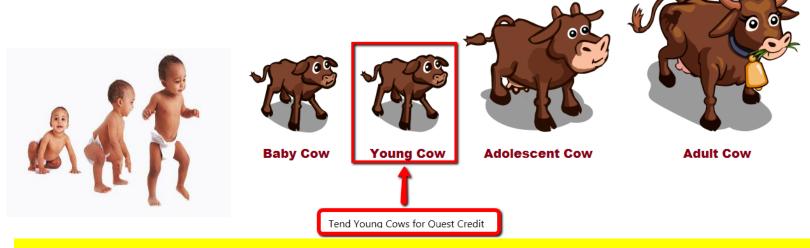
Dai primi giorni ci nutriamo di latte : analizziamo dunque cosa inducono le molecole contenute nel latte

### Ecco un lavoro 'rivoluzionario' sul latte!

Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth

Bodo C Melnik1\*, Swen Malte John1 and Gerd Schmitz2 Melnik et al. Nutrition Journal 2013, 12:103

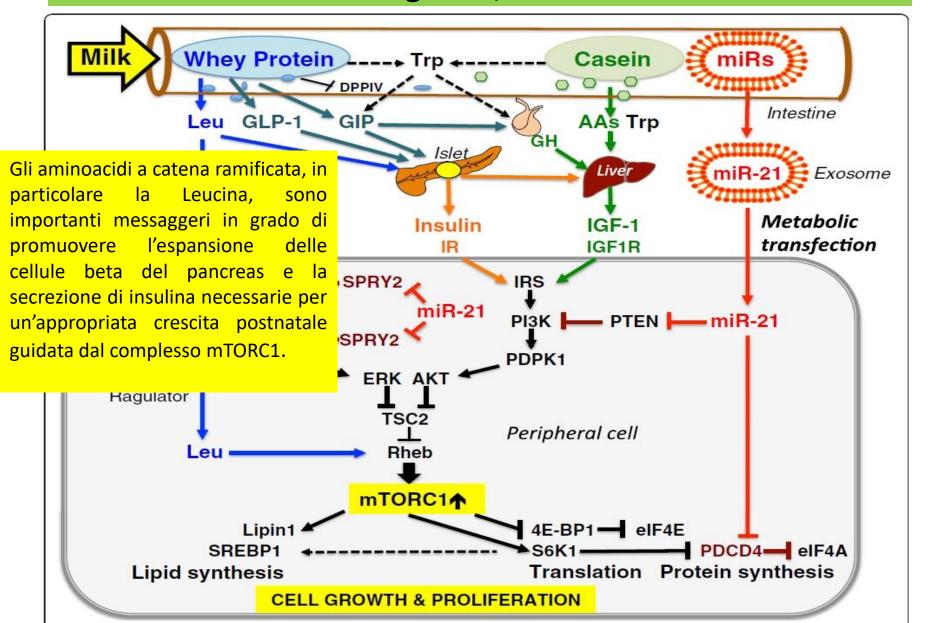
### A ciascuno il suo!

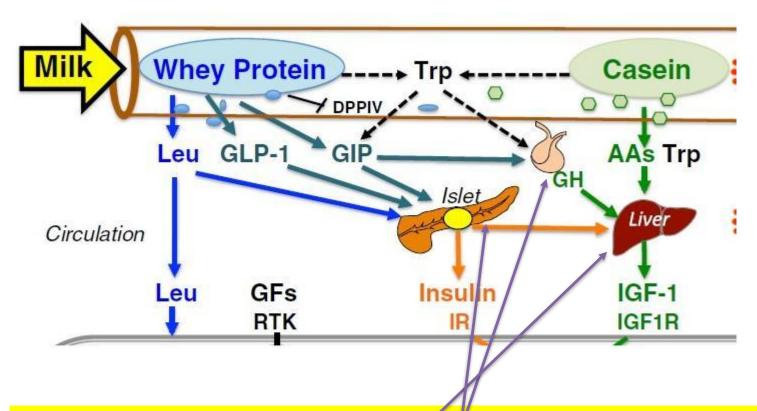


il Bimbo cresce 20 grams/day il Vitellino cresce 400 grams/day

La funzione fondamentale del latte è quella di promuovere la crescita, assicurando una programmazione metabolica specifica per ciascuna specie.

## Il latte contiene molti aminoacidi liberi che non hanno una funzione energetica, bensì di stimolazione



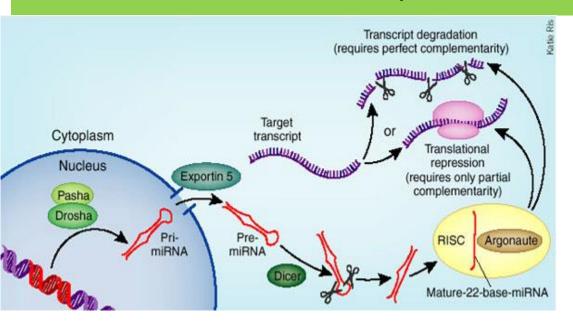


Gli aminoacidi derivati dal latte incrementano l'attività di:

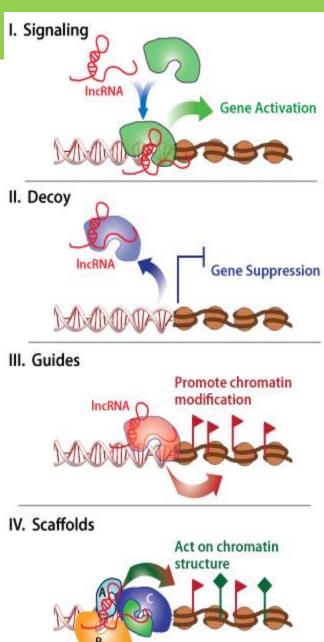
- ipofisi (secrezione del GH),
- fegato (secrezione di IGF-11),
- cellule beta del pancreas (secrezione di insulina),
- cellule enteroendocrine intestinali K (secrezione di GIP ) ed L (secrezione di GLP-1 ).

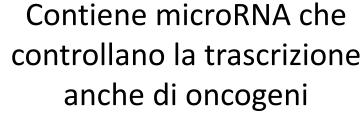
## Il Latte contiene molto RNA 'libero' che non codifica

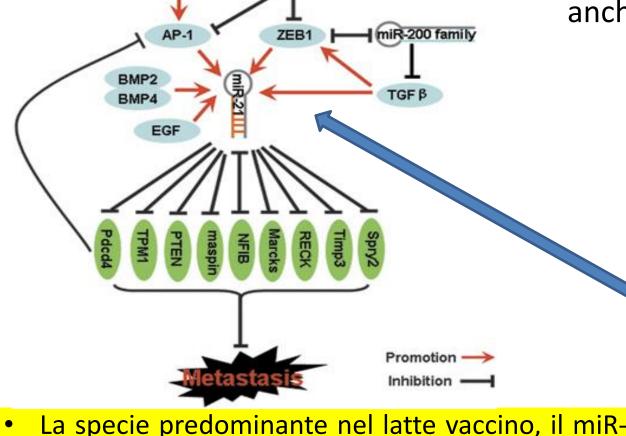
proteine



- Il latte umano contiene la più elevata concentrazione di RNA totali (47,240 μg/L) rispetto al plasma (308 μg/L).
- Il latte umano e quello vaccino trasferiscono attraverso gli esosomi consistenti quantità di microRNA deputati a funzioni regolatorie. Chen et al. hanno rilevato 245 miR nel latte vaccino.

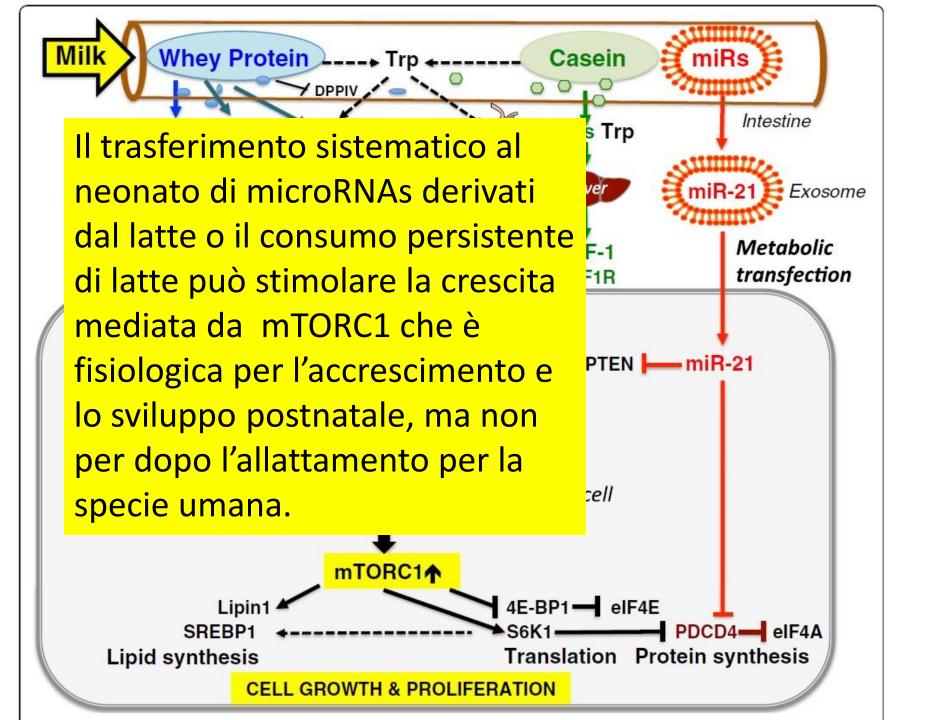


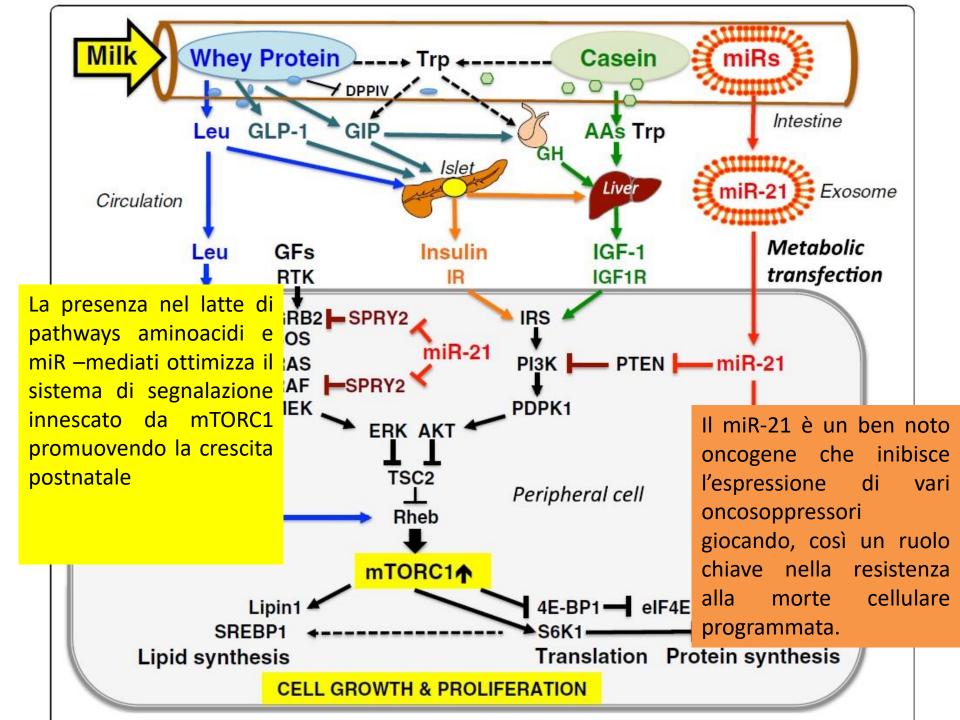


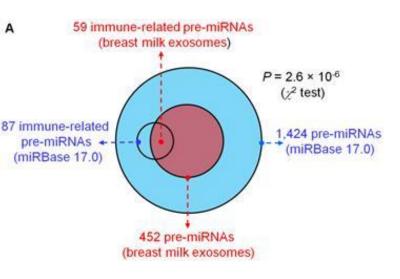


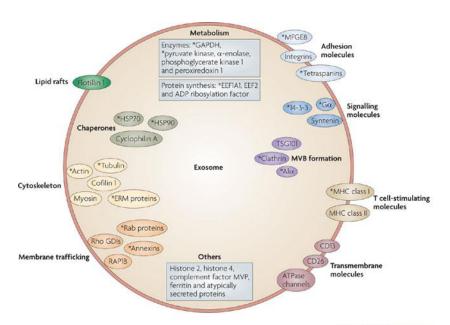
Il miRNA-21 controlla la trascrizione, e dunque la funzione, di circa 150-200 geni, tra i quali molti oncogeni

 La specie predominante nel latte vaccino, il miR-21, è il maggiore componente del plasma umano [61]. E' quindi ipotizzabile che gli esosomi del latte raggiungano il compartimento plasmatico per funzionare come messaggeri nel sistema di regolazione che promuove la crescita postnatale









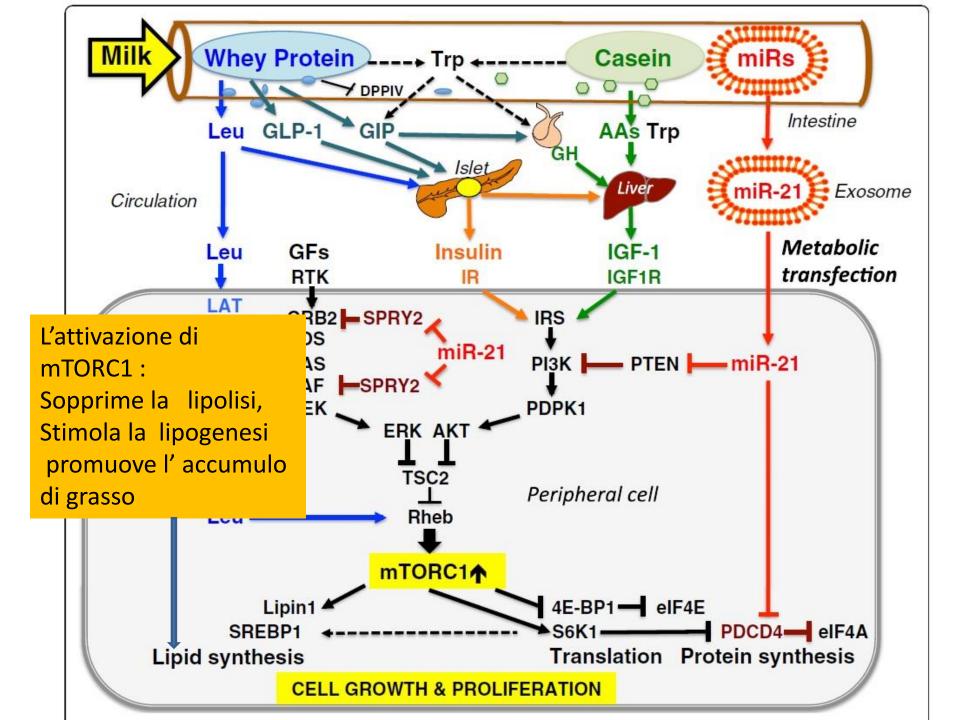
Nature Reviews | Immunology

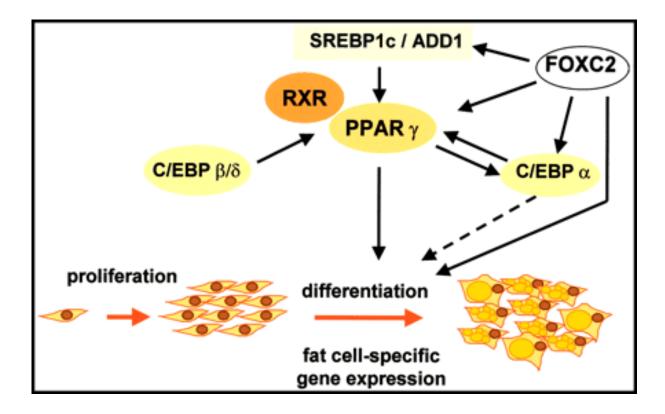
Gli 'Esosomi' del latte sono capsule protette che 'transfettano' le cellule del neonate inserendo messaggeri specifici (RNA).

Sono veri 'Cavalli di Troia' che inseriscono nella specie umana messaggeri specifici della mucca capaci di stimolare in modo continuo la crescita e l'anabolismo nell'uomo.

Int J Biol Sci 2012; 8(1):118-123. doi:10.7150/ijbs.8.118

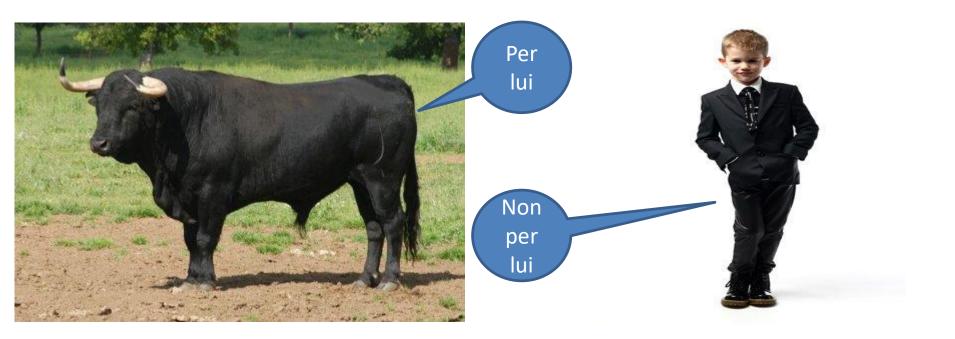
#### Immune-related MicroRNAs are Abundant in Breast Milk Exosomes





l' Adipogenesi dipende da mTORC1 signaling.

Infatti i miR-21 portati dagli esososmi promuovono la adipogenesi influenzando la trascrizione delle necessarie molecule.



Il latte vaccino non è un semplice alimento per gli esseri umani, bensì un programma evolutivo molto potente destinato a garantire la crescita di una specie a rapido accrescimento, come *Bos taurus*, che può, in tutti I consumatori di latte, stimolare il Sistema di Crescita mediato da mTORC1 in modo permanente, anche dopo il termine della crescita umana.

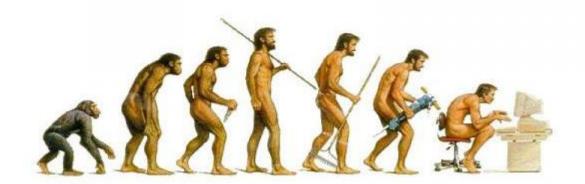
## Il latte è il kit di partenza della evoluzione dei mammiferi.

Non è un semplice alimento, bensì un sofisticato programma metabolico che controlla :

- Gli AminoAcidi a Catena Ramificata
- La trasmissione di Micro RNA (miR-21 e miR29b)
- La sintesi proteica
- L' accumulo di grasso
- Attraverso il Sistema centrale di m-TORC1



## Evolution?



Solo 80 anni

evolve da almeno 300.000 anni col latte suo

Il consumo diffuso del latte vaccine è stato permesso solo molto recentemente dalla introduzione del frigorifero negli anni 50.

E' una assoluta novità nel comportamento alimentare di *Homo sapiens* sin dal period neolitico, capace di avere profonde influenze nella evoluzione umana.









## Perchè nessun animale beve il latte dopo lo svezzamento ???

Il consumo persistente di latte vaccino e la dieta occidentale ricca di latticini rappresentano uno stimolo fondamentale per il signaling di mTORC1, con tutte le sue conseguenze pericolose nell'adolescenza e la vita adulta.

Ormai ci sono prove convincenti che le malattie croniche della 'civilizzazione' sono associate alla stimolazione continua di mTORC1.

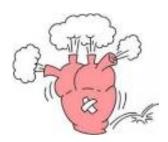
L'Obesità, il Diabete Tipo II, la Ipertensione, la Cataratta, l'Alzheimer, il cancro, specie alla prostata, sono associati ad m-TORC1. I











La stimolazione continua e persistente del Sistema mTORC1 è ora considerata la energia conducente alle malattie della civilizazzione da 'eccesso di crescita'

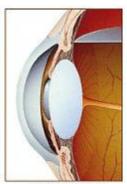
## Cataratta Pre-senile < 65 anni











Cristallino limpido

# Cataratta pre-senile, permanenza della Lattasi e consumo di latte

- La mutazione del gene GALT è più frequente nei soggetti affetti da Cataratta. L'effetto della mutazione del GALT è sinergico con la persistenza della Lattasi con un rischio 10 volte maggiore di una cataratta presenile nei consumatori di latte. I consumatori di yogurt non hanno questo rischio.
- Il 58% dei pazienti con cataratta consumavano latte, contro il 27% dei controlli, ma non vi era differenza tra quelli che non avevano la persistenza della lattasi.
- Individui che hanno la persistenza della Lattasi (10-20% degli Italiani), se hanno una mutazione del metabolismo del Galattosio (asintomatica) sono esposti ad un severo rischio di Cataratta presenile se continuano ad assumere latte

## E DOPO IL LATTE ????

Cominciano le difficolta?
Perché alcuni bambini sono 'facilissimi'
ed altri molto ma molto difficili da
alimentare dopo lo svezzamento ???

## Perché piace ? Perché disgusta?

Edonismo per ... Essere felici ???





## Molto brava o... Molto... ???

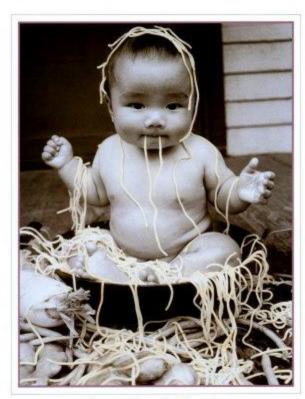




#### Molti gusti?

Ma no!! Solo 5!

SALATO -DOLCE- ACIDO - AMARO - UMAMI (saporito)

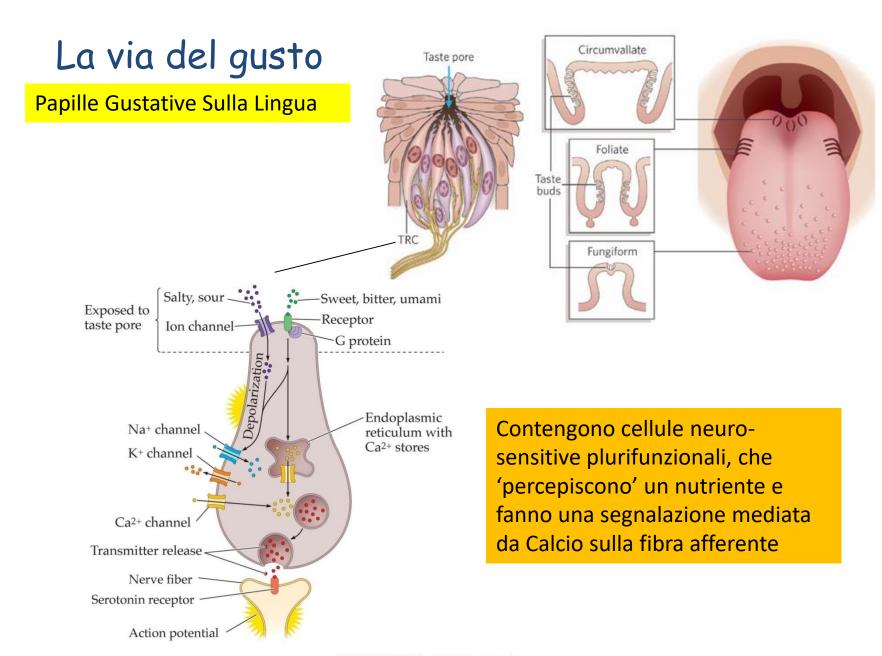




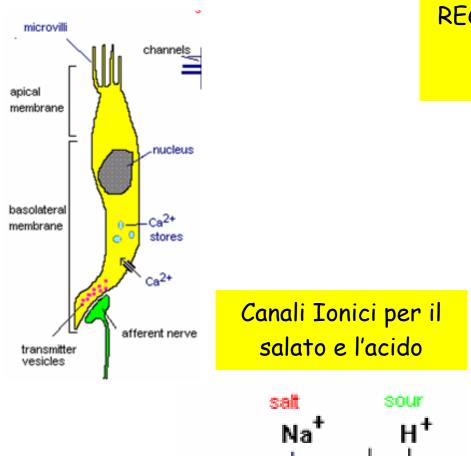


Have a break, have a Kit-Kat



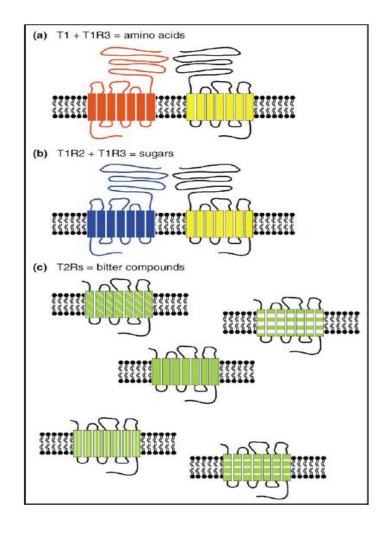


#### AD OGNI GUSTO I SUOI RECETTORI

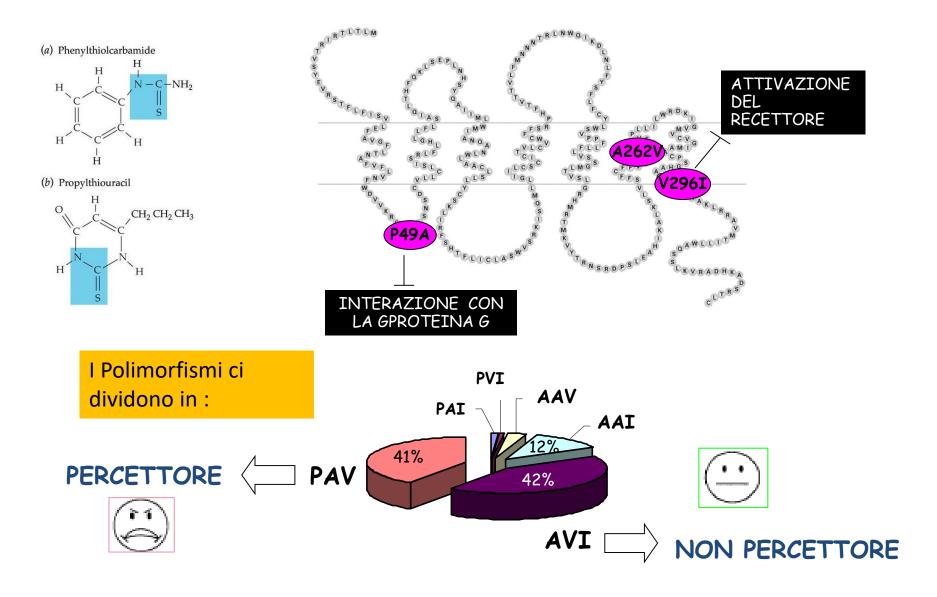


channels





#### 3 Polimorfismi del gene TAS2R38 distinguono i Percettori dai Non Percettori e dai Super-percettori



# Siamo geneticamente predisposti a percepire l'amaro in maniera differente





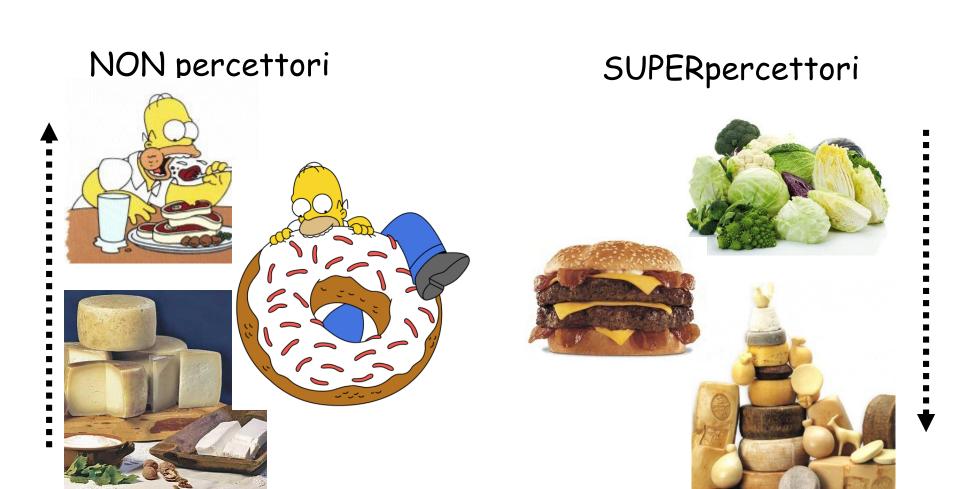
Easy!



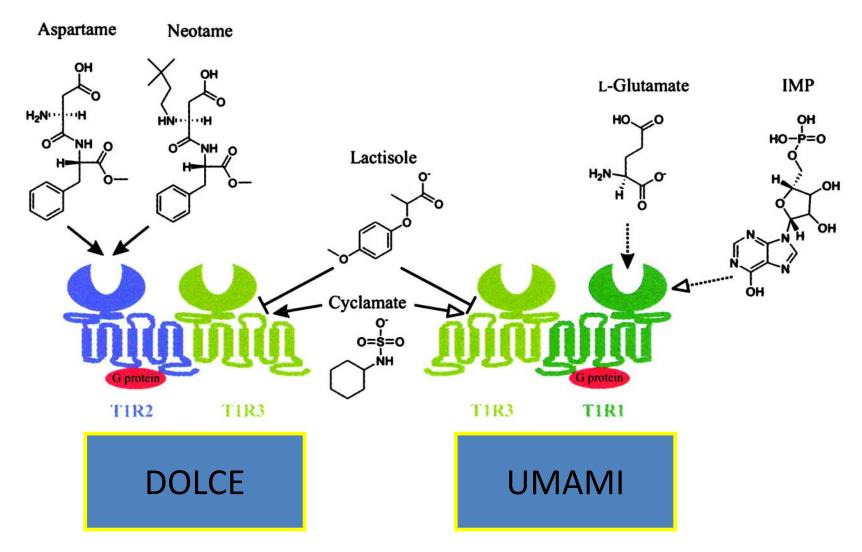
Super Percettore

Difficult!

I Superpercettori sono più sensibili al grasso, al piccante e al dolce: Le loro preferenze alimentari sono influenzate dal recettore TAS2R38



#### A working model for the sweet and umami taste receptor structure-function relationships



## Il lattante non è una 'tabula rasa' sul gusto

- ha già attivi i recettori dei gusti, geneticamente determinati nei loro specifici polimorfismi (ricombinati tra padre e madre).
- Ha l'esperienza della alimentazione prenatale e post natale della madre nutrice.
- Preferisce dolce e salato, evita amaro ed acido, diverso dall'adulto
- Gradisce l'Umami



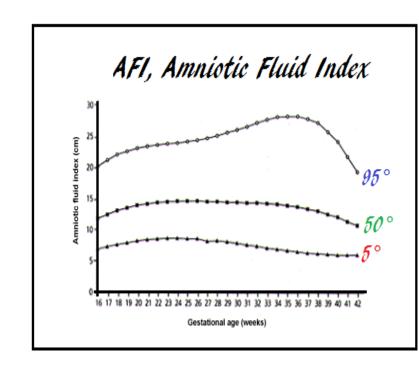




#### Lo SVILUPPO DEL GUSTO E' MOLTO PRECOCE.

A 12 Sett. Il feto inizia ad ingoiare
A 17 Sett. le Cellule Gustative sono funzionanti
A 18 Sett. Inizia il sistemico succhiare
A 35 Sett. Il feto coordina succhiare ed ingoiare
Entro il termine il feto beve tanto liquido
amniotico

- L. Amniotico contiene:
- Zuccheri, grassi, aminoacidi
- I sapori dei cibi ingeriti dalla madre



- Il feto avverte bene i sapori del liquido amniotico
- Ingoia di più i sapori dolci
- Respinge visibilmente i sapori amari



I Taste Receptors del Feto cooperano a sviluppare una relazione intima tra la madre ed il nascituro. Il feto muove le labbra, la lingua, il volto in risposta ai sapori materni

## Il Gusto prima della Nascita

- Il feto apprende il gusto degli alimenti preferiti dalla madre e 'se li scrive'
- Se la mamma mangia aglio, o carote, in gravidanza, il bambino sarà più interessato, dopo lo svezzamento, ad accettare questi alimenti
- La programmazione delle scelte alimentari comincia in Utero

# Il Seno Materno è un trasmettitore di sapori!

Molti 'sapori' sono trasmessi col latte materno: hanno studiato

- Aglio, carote, cipolle, broccoli
- Menta, vainiglia, anice
- -Formaggi di varie tipologie





In tutti i Mammiferi il neonato apprende progressivamente il sapore dei cibi, che mangerà allo svezzamento, attraverso il training fornito dal latte materno, modulato dalle scelte alimentari della madre

## Lo sviluppo del gusto nel neonato

- Preferisce il Dolce :
  - Carboidrati e calorie
- **❖** Non piace l'Amaro e l'Acido
  - si protegge da tossine, veleni e batteri
- ❖ Dal 4° mese sviluppa il gusto per il Salato (anche se allattato al seno)
- ❖ Dal 4° mese sviluppa il gusto UMAMI
- Nel contesto di altri gusti Salato ed Umami sono 'insaporenti' di cibi : dunque dal 4° mese sviluppa il 'SAPORE'!

# Il latte che riceve da lattante condizionerà lo sviluppo del gusto a 5 anni!

- Al seno riceve i sapori scelti dalla madre e 'se li scrive'
- Se beve idrolisati
   continua a preferire il
   sapore del latte e l'acido'
- Se beve la soia preferisce
   l'amaro ed i broccoli
- Mennella J, Early Hum Develop, 2002, 68:71-82





### Piace la Densità Calorica dei Cibi

- Avverte l'esperienza di 'sazietà' dei cibi ad alta densità calorica dopo l'ingestione
- Apprende così a preferire, per lo stesso gusto, il cibo a maggiore densità

(per es : zuppa con amido aggiunto, yogurth più grasso)

 Sviluppa un 'flavour-consequence learning' vitale nelle scelte della foresta del passato, mortale nell'ambiente obesogenico attuale

#### Ereditarietà : Il gusto tra gemelli : 1330 coppie



 Quanto è ereditario del gusto, stimato a 3 anni?

Cibo proteico = 48%

• Frutta = 53%

• Vegetali = 54%

Pane, Pasta = 32%

• Snacks = 29%

• Latticini = 27%

### Preferenze nel Bambino Prescolare

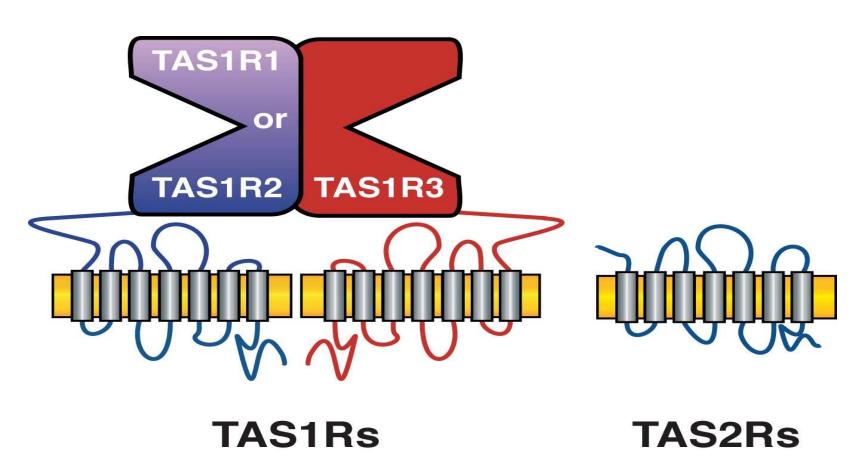
- 50% Familiarità
- 23% sapore dolce
- ma anche :
- Facilitazione Sociale : imitazione nel suo contesto sociale

- Fattori Culturali : tradizioni del luogo
- Es. La colazione con pesce in Svezia, con uova in Italia

# Ma non tutti percepiscono i gusti nello stesso modo

La variabilità tra individui (polimorfismo) è stata messa in relazione con una serie di **polimorfismi genetici** (SNPs), tra i quali la **sensibilità all'amaro** per certe sostanze quali la feniltiocarbamide (PTC) e il 6-n-propiltiouracile (PROP) ed è dovuta alla presenza e funzionalità di un particolare **recettore dell'amaro**, il TAS2R38 (Duffy et Al., Physiology & Behavior, 2004, 82, 435–445).

il recettore dell'amaro TAS2R38 ha un polimorfismo genetico che distingue percettori, da non percettori e da super-percettori dell'amaro.



## Il gusto Amaro = Propiltiouracile

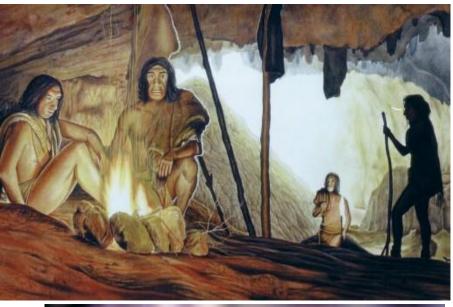
- Poco sensibili all'amaro = 30%
- Sensibili all'amaro = 60%
- Iper sensibili all'amaro = 10%
- Ipersensibili = pochi vegetali, cavoli e frutta
- I poco sensibili preferiscono lo zucchero, la frutta (fruttosio)

# Bambini ed adulti hanno anche diverse sensibilità in relazione al genotipo.

- Il 64% dei bambini eterozigoti per questo gene hanno chiara relazione tra genotipo e sensibilità all'amaro (questo accade solo nel 43% delle madri eterozigoti).
- Bambini con maggiore sensibilità all'amaro preferiscono anche lo zucchero, perché hanno una maggiore densità di papille fungiformi (Prutkin et Al., Physiology & Behavior, 2000, n. 69,161-173).
- Il genotipo del bambino, quando era diverso da quello della madre (bambino forte percettore di amaro, mamma no) induceva in questa la percezione di avere un bambino troppo emotivo (o .. piccioso !).

# Il gusto e le scelte alimentari durante lo svezzamento sono dovute a :

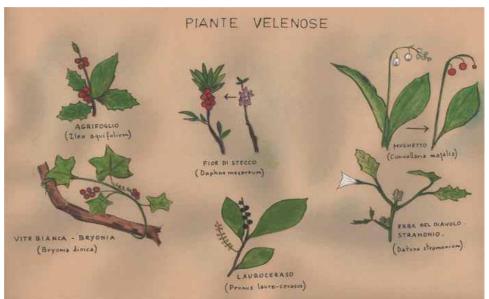
- Patrimonio genetico (profilo funzionale dei recettori dei gusti fondamentali)
- Esperienze alimentari della madre durante la gravidanza
- Percezione di sapori generati dall'alimentazione materna durante l'allattamento: i bambini allattati al seno hanno infatti esperienze gustative 'umane', mentre quelli allattati con latte artificiale avranno esperienze gustative 'bovine' meno compatibili col patrimonio genico del neonato
- L'esperienza gustativa degli alimenti offerti durante lo svezzamento.





#### Chi lo protegge fuori dalla caverna?





ELFID -UNINA Federico II

### NEOFOBIA: Il bambino rifiuta il nuovo!

- il bambino che non ha conosciuto vegetali dallo svezzamento tenderà a respingerli con forza nel secondo anno di vita.
- Per ottenere che un bimbo si adatti ad un alimento è necessario un lungo e paziente training: sono necessarie almeno 7-8 esposizioni prima che il bambino lo accetti in modo stabile (Maier 2007).

### Neofobia: rifiutare cibi nuovi

- 20-30% dei bambini sono neofobici (78% familiarità)
- La neofobia a 3 anni correla con neofobia ad 8
- Neofobia = meno frutta, vegetali e proteine
- Non c'è neofobia per amidi, farine, zuccheri e grassi
- La Neofobia è sinergica con il disgusto per cibi meno 'facili'
- I neofobici hanno una dieta più ristretta

## Il bambino 'schizzinoso'!

- Sono spesso 'neofobici'
- Resistono ai cibi consistenti (solo frullato !)
- Mangiano solo pochi cibi sempre
- Le mamme offrono molte alternative al cibo proposto, fino alla scelta solita
- Fattori : Pressione ad alimentarsi !
- Profilo psicologico peculiare del bimbo
- Troppa emozione ansia nella mamma

# Attenti al loro gradimento!



## E' possibile indirizzare le scelte alimentari?

- **ESPOSIZIONE**: iniziare dallo svezzamento, saggiare il cibo della mamma, 'nu' pucurillo..!'
- ESEMPIO: Il fattore più correlato al consumo di frutta e vegetali è il consumo dei genitori
- **GRATIFICAZIONE**: ha effetti negativi sulle scelte, se si gratifica l'accettazione di un cibo con una cosa 'più buona' (effetto paradosso) meglio tentare 9 volte gratificando gradualmente

### C'è da divertirsi, non solo 'lavorare'

- La componente genetica del gusto nell'uomo non è molto rilevante: l'apprendimento, la tradizione e la cultura possono modificare fortemente le preferenze che sarebbero indotte geneticamente.
- Bisogna impegnarsi per ridare allo svezzamento la straordinaria funzione di educazione al gusto.
- Non certo aprendo un barattolo....

## Ed ora? ... sta a voi la scelta!!!!









