Prof. Antonio Toninello
Dipartimento di Chimica Biologica
Università degli Studi di Padova
Viale G. Colombo, 3 – 35131 Padova (Italia)
Tel.: 049.8276134
Fax: 049.8276133
E-mail: antonio.toninello@unipd.it

FLORA PLUS
I FERMENTI LATTICI E I PROBIOTICI COME FATTORE DI PROTEZIONE

Progetto di studio e di ricerca: effetti delle amine eterocicliche sulla funzionalità mitocondriale a livello epatico ed azione benefica dei fermenti lattici e dei probiotici in uso presso la Centrale del latte di Vicenza

Premessa

Una grande varietà di agenti mutageni e cancerogeni sono presenti nel cibo che consumiamo quotidianamente. Le amine eterocicliche sono state trovate in diversi alimenti cotti alla griglia, fritti e affumicati e studi epidemiologici hanno dimostrato l'associazione tra il consumo di carne trattata e l'aumento del rischio di cancro al colon. Inoltre il fegato è risultato essere uno dei principali organi bersaglio (Sugimura, 2002) e la loro assunzione provoca epatomi nelle scimmie (Sugimura et al., 2004). È stato dimostrato sperimentalmente che, nei ratti, gli effetti tossici di tali sostanze sulle cellule del colon e sugli epatociti possono venire contrastati efficacemente dall'uso di differenti probiotici. Essi rientrano nella categoria degli alimenti funzionali, in quanto sono ritenuti avere un effetto positivo sulla salute dell'uomo, e vengono identificati con microrganismi viventi quali "lactobacilli" e "bifidobatteri". I loro effetti benefici probabilmente sono da attribuire alla capacità di legarsi alle amine eterocicliche impedendone l'assorbimento intestinale (Terahata et al., 1998). Per quanto riguarda il fegato, invece, va inoltre considerato che non risulta nuova l'associazione tra diversi composti di tipo aminico ed i loro effetti negativi. Se consideriamo infatti l'azione della diamina biogena agmatina sia sui mitocondri isolati di fegato di ratto che in epatociti, sono state dimostrate sperimentalmente le sue proprietà induttive sulla transizione di permeabilità mitocondriale, con conseguente attivazione della via apoptotica e morte cellulare (Battaglia et al., 2007; Gardini et al., 2001). Inoltre, ogni essere umano è frequentemente esposto a molteplici fattori come ad esempio virus, assunzione di alcool ed altri composti in grado di provocare gravi malattie epatiche. Esse sono causate da epatotossine che portano all'attivazione del processo infiammatorio, alla degenerazione e alla conseguente morte cellulare per apoptosi o necrosi. I probiotici anche in questo caso sembrano offrire un valido effetto protettivo e preventivo (Gratz et al., 2010; Haro et al., 2009; Li et al., 2010).

Scopo

Questo progetto intende fornire delle prove sperimentali riguardanti gli effettivi benefici che può portare l'ingestione dei cosiddetti probiotici, mediante l'esecuzione di esperimenti *in vitro* ed *in vivo*. Nello specifico si vuole indagare in primo luogo l'effetto di queste amine eterocicliche sui mitocondri isolati di fegato di ratto in quanto questi organelli costituiscono notoriamente la sede di una delle principali vie apoptotiche e perciò il loro malfunzionamento e/o danneggiamento può portare inequivocabilmente alla morte cellulare. È inoltre riscontrabile nella letteratura scientifica la correlazione tra questi organelli e le amine in esame, i cui effetti citotossici sembrano alterarne la morfologia e quindi la funzionalità (Davis et al., 1994). A questo proposito il progetto di studio prevede la valutazione dell'effetto delle amine sui parametri bioenergetici mitocondriali quali il potenziale di membrana, la respirazione e lo swelling mitocondriale. Quest'ultimo fenomeno è collegato al rilascio dei fattori pro-apoptotici dai mitocondri, tra i quali il citocromo C, l'AIF (Apoptosis Inducing Factor) e lo SAMC/DIABLO, che contribuiscono all'attivazione delle vie apoptotiche mitocondriali. Questa serie di esperimenti fornisce informazioni sull'integrità delle membrane mitocondriali, sul mantenimento dei processi fisiologici che vi avvengono e, di conseguenza, sullo stato degli organelli in esame. Tali informazioni di base permettono di programmare ulteriori esperimenti, anche in colture cellulari, con lo scopo di identificare in modo più preciso e mirato il meccanismo di azione dei composti aminici, valutando, ad esempio, la loro capacità ossidativa. Lo stress ossidativo, fenomeno attualmente associato a diverse patologie umane e legato alla produzione delle specie reattive dell'ossigeno, come ad esempio perossidi e radicali liberi, comporta l'alterazione di tutte le componenti cellulari. Infatti tali composti sono in grado di modificare le strutture fondamentali della cellula quali acidi nucleici, lipidi ed enzimi portando alla mutazione del tipo cellulare con la possibile comparsa di cellule anomale anche di tipo tumorale. Questo studio si propone quindi chiarire i processi che si trovano alla base degli effetti citotossici e cancerogeni dei sopracitati composti. Inoltre, considerando l'effetto protettivo degli alimenti probiotici nei confronti di tali sostanze, un secondo studio *in vivo* potrebbe evidenziare gli effetti benefici derivanti dalla loro assunzione orale.

Riferimenti bibliografici

- Battaglia V, Rossi CA, Colombatto S, Grillo MA, Toninello A. (2007) Different behavior of agmatine in liver mitochondria: inducer of oxidative stress or scavenger of reactive oxygen species? Biochim Biophys Acta. 1768:1147-1153

- Davis CD, Farb A, Thorgeirsson SS, Virmani R, Synderwine EG. (1994) Cardiotoxicity of Heterocyclic Amine Food Mutagens in Cultured Myocytes and in Rats. Toxicol Appl Pharmacol. 124:201-211

- Gardini G, Cabella C, Cravanzola C, Vargiu C, Belliardo S, Testore G, Solinas SP, Toninello A, Grillo MA, Colombatto S. (2001) Agmatine induces apoptosis in rat hepatocyte cultures. J Hepatol. 35:482-489

- Gratz SW, Mykkanen H, El-Nezami HS. (2010) Probiotics and gut health: a special focus on liver diseases. World J Gastroenterol. 16:403-410.

- Haro C, Lazarte S, Zelaya H, Alvarez S, Agüero G. (2009) Yogurt: effect on leukocytes and blood coagulation in an acute liver injury model. J Med Food. 12:796-802

- Li YT, Wang L, Chen Y, Chen YB, Wang HY, Wu ZW, Li LJ. (2010) Effects of gut microflora on hepatic damage after acute liver injury in rats. J. Trauma. 68:76-83

- Sugimura T. (2002) Food and cancer. Toxicol. 181-182:17-21

- Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H, Nagao M. (2004) Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. Cancer Sci. 95:290-299

- Terahara M, Meguro S, Kaneko T. (1998) Effects of lactic acid bacteria on binding and absorption of mutagenic heterocyclic amines. Biosci Biotechnol Biochem. 62:197-200

Padova, 15 dicembre 2010

(Prof. Antonio Toninello)