

26/04/2019

Ecco come l'olio extra vergine d'oliva migliora l'architettura ossea

La ricerca sta facendo passi in avanti significativi nel determinare come l'olio extra vergine d'oliva espliciti la funzione nutraceutica. Efsa e Fda americana ancora cauti nell'esaltare le virtù benefiche nonostante sessant'anni di ricerche

Numerosi studi clinici, fin da Laval-Jeantet M. nel 1976 (Path. Biol. ;24: 212-25), hanno descritto una diminuzione dell'osteoporosi (OP) nei popoli che consumano una dieta mediterranea integrata con EVO.

Uno tra più recenti trials (Predimed) associa, ad un maggiore consumo di EVO, un rischio inferiore del 51% di OP e di fratture correlate, nella popolazione mediterranea di mezza età e anziana (gruppo di Garcia Gavilan JF in Clin.Nutr. 2018).

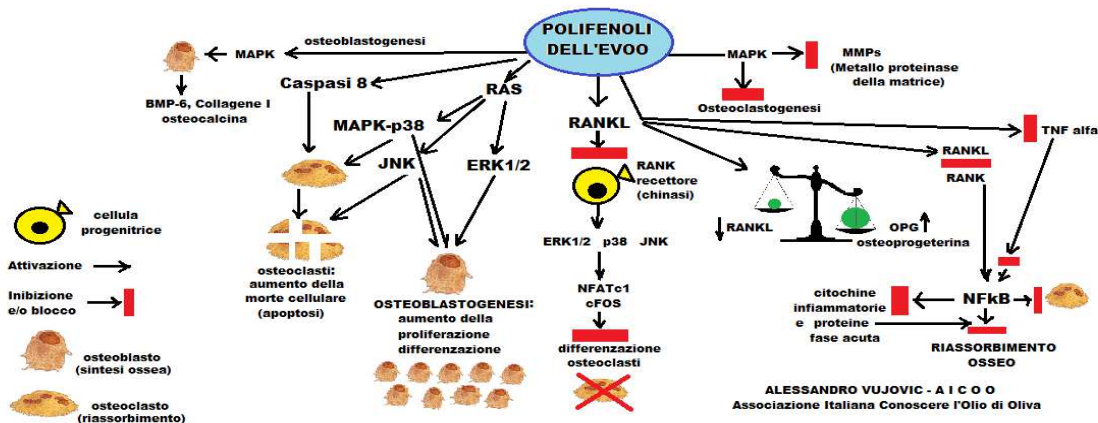
Queste osservazioni, epidemiologiche, hanno trovato conferma in studi con modelli animali documentanti che l'EVO migliora la densità ossea, rispetto al consumo di olio di girasole e tale incremento è confermato da studi su animali ovariectomizzati nei quali era stata indotta la menopausa.

Da pochi anni quest'attività nutraceutica dell'EVOO è stata studiata con gli strumenti dell'epigenetica e della metabolomica utilizzando modelli cellulari e modelli con animali di laboratorio.

Ciò ha permesso di dimostrare che le molecole dell'EVO, ad azione nutraceutica sul tessuto osseo, sono principalmente i polifenoli, tra questi l'oleuropeina e i suoi derivati come l'idrossitirosole e, in minima parte, i flavonoidi e lignani.

I polifenoli costituiscono un segnale extracellulare il quale, legandosi ai recettori della superficie di alcune cellule, siano esse le staminali mesenchimali (MSC), progenitrici degli osteoblasti, siano cellule del tessuto osseo, a diverso grado di maturazione, siano esse osteoblasti oppure osteoclasti maturi, attivano differenti circuiti molecolari intracellulari amplificando, integrando il segnale esterno per generare diverse risposte della cellula.

Questa risposta può essere la trascrizione, sotto forma di proteine o di enzimi, l'espressione genica che si traduce in risposte metaboliche o stati come la sopravvivenza cellulare o la morte mediante apoptosi.



I polifenoli dell'EVO esercitano un effetto anabolico sul tessuto osseo agendo su vari percorsi di segnalazione cellulare come la via Wnt/beta catenina, BMP-2, RUNX2, OSX, MAPK, PI3K, PKB, PKC e IGF-1. Tra questi i più significativi:



1) aumentano la formazione di osteoblasti agendo nella fase di proliferazione, differenziazione e maturazione dalle cellule progenitrici (staminali mesenchimali, MSC) attraverso le vie RAS e chinasi MAPK-p38; RAS e JNK; RAS e ERK1/2.

Contemporaneamente diminuisce la morte cellulare programmata (apoptosi) degli osteoblasti.

Questa fase di amplificazione dell'osteoblastogenesi avviene a scapito di altre vie di maturazione delle MSC come la formazione di tessuto adiposo, cartilagineo, muscolare e connettivo (adipo-condro-mio-fibro-genesi).

2) Inibendo la maturazione degli osteoclasti dai relativi progenitori (macrofagi /monociti) e, aumentando la loro morte cellulare mediante apoptosi attraverso la via RAS - MARK.p38 e RAS - JNK.

In pratica, il tessuto osseo ha un bilancio positivo quando aumenta la sopravvivenza delle cellule che sintetizzano il tessuto (osteoblasti) a scapito delle cellule che lo demoliscono (osteoclasti) mentre, viceversa, ha un bilancio negativo come nell'OP o nelle altre condizioni osteopenizzanti.

3) Amplificano la formazione di molecole utili all'osteogenesi come il collagene I, osteocalcina, osteopontina e la fosfatasi alcalina attraverso l'aumento della fosforilazione di MAPK e quindi l'aumento dei recettori degli estrogeni (ER-alfa).

4) Diminuiscono i radicali dell'ossigeno da cui consegue la riduzione dell'attività degli osteoclasti e l'aumento di quella degli osteoblasti.

In pratica, i polifenoli inibiscono al ligando RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B ligand) di legarsi al suo recettore RANK, ne consegue un'inibizione del fattore nucleare NF κ B, che coordina l'induzione di geni che codificano citochine proinfiammatorie come IL1, IL6, TNF, IL8, ICAM, VCAM e proteine della fase acuta come COX2 e iNOS.

5) la diminuzione di RANKL, dovuta ai polifenoli, e la conseguente perdita di attività di NF κ B porta anche ad una diminuzione del riassorbimento della matrice ossea.

6) Attraverso l'enzima chinasi MAPK viene inattivata una metallo-proteinasi della matrice (MMPs), che potrebbe degradare la matrice organica ossea extracellulare.

7) I polifenoli attivano la Caspasi-8 che innesca l'apoptosi degli osteoclasti e blocca il fattore nucleare NFATc1 il quale determina la differenziazione degli osteoclasti stessi.

8) I polifenoli dell'EVO modificano l'osteoclastogenesi, agendo sul rapporto RANKL/OPG in favore di OPG (osteoprotegerina= potente inibitore di RANKL e inibitore della formazione di osteoclasti).

Il segnale OPG/RANKL funziona da reostato molecolare per il riassorbimento osseo.

9) I polifenoli agiscono sulla via Wnt/beta- catenina promuovendo l'osteoblastogenesi e l'aumento dell'espressione di OPG; questa via aumenta la massa ossea inibendo l'apoptosi degli osteoblasti. La beta catenina è anche la molecola chiave nella difesa contro lo stress ossidativo servendo come cofattore nella trascrizione della FoxO. Il fattore FoxO è un potente attivatore trascrizionale che si lega al DNA e protegge le cellule dallo stress ossidativo aumentando la quantità di enzimi antiossidanti che neutralizzano i ROS.

10) I polifenoli, attraverso i recettori degli estrogeni, e la via PI3K, AKT bloccano NF κ B quindi i geni del DNA che producono citochine infiammatorie.

11) I polifenoli agiscono sui percorsi di trasduzione del segnale cellulare come la via della proteina morfogenica ossea (BMP-2) che normalmente agisce sui recettori BMPR i quali, per la loro attività enzimatica di tipo chinasi, fosforilano e attivano altre proteine endocellulari come SMAD1 e SMAD5 che a loro volta, a cascata, agiscono sui fattori di trascrizione nucleare RUNX2/ Cbfa1 capaci di indurre la formazione, da parte di geni target del DNA cellulare, di alcune proteine come il collagene tipo I, osteocalcina, osteopontina, BMP2, BMP4e la fosfatasi alcalina.

12) Alcuni flavonoidi dell'EVO, come l'apigenina, e alcuni polifenoli, come i lignani, agiscono in modo estrogeno-simile. Si legano ai recettori cellulari alfa e beta estrogenici delle MCS, o degli osteoblasti o degli osteoclasti, agendo come analoghi ormonali. Difatti attivano, la chinasi PI3K che fosforila PIP2 e lo trasforma in PIP3 che a sua volta innesca AKT e da questo ERK $\frac{1}{2}$ quindi i geni del DNA degli osteoblasti oppure, attraverso altri fattori di trascrizione, determinano una risposta del nucleo come attività antiossidante e blocco delle citochine infiammatorie IL1, IL6.

13) I flavonoidi prolungano la vita degli osteoblasti in modo simile agli estrogeni attraverso l'inibizione dell'apoptosi indotta da TNF- alfa.

14) I flavonoidi dell'EVOO migliorano la differenziazione osteogenetica sopprimendo quella adipogenetica e aumentano la trascrizione del gene BMP2. L'apigenina agisce fosforilando l'enzima mitogenico-proteinchinasico (MAPK), questo attiva la via della proliferazione degli osteoblasti, inibendo la differenziazione degli osteoclasti indotta dall'infiammazione.

L'EVOO promuove l'espressione di microRNA (miR: piccoli RNA, non codificanti, che bloccano l'espressione di specifici geni) che possono avere un'azione epigenetica.

Recenti ricerche [Mengrui Wu et Coll. (2016), doi: 10.1038/boneres.2016.9] hanno sollevato l'importanza di miRNA nell'omeostasi del tessuto osseo in merito alla via di segnalazione TGF- β durante l'osteoblastogenesi. Alcuni miRNA agiscono su Runx2 e Smad5 inibendo l'osteogenesi indotta da BMP; altri membri della famiglia miR regolano negativamente la differenziazione degli osteoblasti indotta da BMP-2 bersagliando Smad1 e Runx2; altri ancora migliorano la risposta BMP promuovendo la differenziazione osteogenica attraverso la sovraregolazione della segnalazione BMP / Runx2 puntando su PPAR γ .

Il capitolo dei microRNA, indotti dai componenti dell'EVO, con riflessi sulla formazione ossea, deve essere ancora approfondito ma sicuramente alcuni miR, ad azione anti-infiammatoria, come miR-23b-3p, migliorano l'ossificazione.

Inoltre va approfondito il capitolo della regolazione epigenetica da EVO, cioè come, i geni o i promotori o i soppressori dei geni, siano bloccati da una maggiore metilazione delle isole citosina/guanina (CpG) oppure modificati nell'espressione dalla diminuzione o aumento dell'acetilazione degli istoni come con l'azione della deacetilasi, HDAC4 e HDAC5 le quali deacetilando Runx2 ne determinano la degradazione attraverso la via ubiquitina-proteasomale.

Queste ricerche sull'epigenetica aiutano a capire i meccanismi molecolari che regolano le condizioni fisiologiche e quelle patologiche dell'organismo e suggeriscono l'utilizzo di farmaci induttori o repressori di alcune vie metaboliche.

L'olio extravergine di oliva, pur non essendo un farmaco, ha azioni benefiche sull'organismo, compresa quella di migliorare l'architettura ossea, fattore importante soprattutto dopo la menopausa o nella popolazione anziana.

Qualcuno potrebbe obiettare che la documentazione esaminata dall'EFSA non permette di asserire che l'EVO ha un'azione benefica per il tessuto osseo però, voglio ricordare, che dopo oltre 60 anni di ricerche e pubblicazioni solo nel novembre del 2018 l'FDA americano ha ammesso che l'EVO può avere un'azione nutraceutica.

di Alessandro Vujovic