

# Lectures of the Nobel Week 2019 organized at Villa Nobel in Sanremo, Italy

THE NEWS OF SCIENCE FOR A SUSTAINABLE FUTURE  
[LE NOVITÀ DELLA SCIENZA PER UN FUTURO  
SOSTENIBILE]

VILLA NOBEL • SANREMO (ITALY) • DECEMBER 11<sup>TH</sup>, 2019

The meeting has been organized by the Alfred Nobel's Friends International Association [Associazione Internazionale Amici di Nobel] and Centro Studi Alfred Nobel's Friends Sanremo in collaboration with Prime Quality srl.

## SCIENTIFIC COMMITTEE

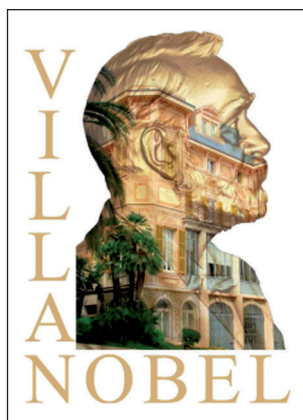
Gianfranco Trapani (Sanremo, Italy), Stefania De Montis (Imperia, Italy), Alessandra Coscia (Turin, Italy)

## SPEAKERS

Enrico Bertino (Turin, Italy), Giancarlo Cravotto (Turin, Italy; Moscow, Russia), Paolo Durando (Genoa, Italy), Vassilios Fanos (Cagliari, Italy), Etta Finocchiaro (Turin, Italy), Rosita Gabbianelli (Camerino, Italy; Changchun, China; Cluj-Napoca, Romania), Enrico Pira (Turin, Italy), Franco Veglio (Turin, Italy)

## CENTRO STUDI ALFRED NOBEL'S FRIENDS SANREMO

PRESIDENT: Gianfranco Trapani (Sanremo, Italy)



Guest Editor: Gianfranco Trapani

## How to cite

[Lecture's authors]. [Lecture's title]. In: Lectures of the Nobel Week 2019 organized at Villa Nobel in Sanremo, Italy; Villa Nobel, Sanremo (Italy); December 11, 2019. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2020;9(1):e090109. doi: 10.7363/090109.

## LECT 1

### THE NEWS OF SCIENCE FOR A SUSTAINABLE FUTURE: PRESENTATION OF THE MEETING [LE NOVITÀ DELLA SCIENZA PER UN FUTURO SOSTENIBILE: PRESENTAZIONE DEL MEETING]

F. Veglio<sup>1</sup>, G. Trapani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Internal Medicine and Hypertension Division, University of Turin, Turin, Italy

<sup>2</sup>Alfred Nobel Friend's Studies Center, Sanremo, Italy

#### ENGLISH TEXT

Environmental protection is the next challenge that we will address to safeguard the health and well-being of future generations. To win this challenge, Science needs to respect both the macro- and microenvironment. Our conference follows a path that takes us from the past, with the discoveries of Ascanio Sobrero and Alfred Nobel, to the future, with Microbiota, Epigenetics, and Metabolomics. Protecting the world of work in industry 4.0 is fundamental because this is the place where you spend most of your life. The environment influences 90% of people development. We are way beyond the concept of genetics and race. Metabolomics can understand individual variability to encourage early, fast and accurate diagnosis of different diseases. Safeguarding the billions of bacteria that live together in our bowel (microbiota), also through the impact of nutrients on gene expression and epigenomic nutrition, is an open and ongoing challenge. Science with these new technologies will be a valuable tool for effective planning and monitoring health and social policy interventions aimed at decreasing the gap between developed and limited resource countries.

#### ITALIAN TEXT

La tutela dell'ambiente è la prossima sfida che affronteremo per salvaguardare la salute e il benessere delle generazioni future. Per vincerla occorre che la Scienza rispetti sia il macro- che il microambiente. Il nostro Convegno segue un percorso che ci conduce dal passato, con le scoperte di Ascanio Sobrero e di Alfred Nobel, al futuro,

con il microbiota, l'epigenetica e la metabolomica. La tutela del mondo del lavoro, nell'Industria 4.0, è fondamentale, perché questo è il luogo dove si trascorre la maggior parte della vita. L'ambiente influenza per il 90% lo sviluppo delle persone. Siamo ben oltre il concetto di genetica e di "razza". La metabolomica è in grado di comprendere la variabilità individuale per favorire una diagnosi precoce, veloce e accurata delle diverse malattie. Salvaguardare i miliardi di batteri che convivono nel nostro intestino (microbiota) attraverso l'impatto dei nutrienti sull'espressione genica (nutri-epigenomica), è una sfida aperta e in corso. La Scienza, con queste nuove tecnologie, sarà un valido strumento per la pianificazione e il monitoraggio dell'efficacia degli interventi di politica sanitaria e sociale finalizzati a ridurre il divario esistente tra Paesi sviluppati e Paesi a risorse limitate.

## LECT 2

### HOW METABOLOMICS WILL CHANGE YOUR HEALTH [COME LA METABOLOMICA CAMBIERÀ LA TUA SALUTE]

V. Fanos

Neonatal Intensive Care Unit, University of Cagliari, Cagliari, Italy

#### ENGLISH TEXT

Metabolomics (also known as "metabonomics", "metabolomic profile", "metabolic fingerprint", and "metabolite target analysis") is called the "new biochemistry" and systematically studies the complete set of metabolites in a biological sample. The term "metabolomics" comes from the Greek *metabolí* (the same root as "metabolism"), which means "change", and the suffix *-oma*, which means "all". It is the global study of metabolites, small molecules (such as lipids, glucides, small peptides, amino acids, and vitamins) present in all cells, tissues, organs, and biological liquids.

Metabolomics can capture our extraordinary biological variability. Moreover, this can be done with samples collected noninvasively, such as urine, saliva, and hairs. Metabolomics is the foundation of personalized medicine, the only medicine possible in the coming years.

Thus, we are going from the "egoistic genes", which are immutable and dedicated to self-preservation, to the "altruistic metabolites", which can change depending on environmental influences. Already

in 2005, the Massachusetts Institute of Technology of Boston identified metabolomics as one of the 10 emerging technologies that will change the world. Up to 2019, the index of PubMed (the most important medical database) contained about 27,500 works on metabolomics, with an exponential increase over the years; in 2018, in high-income countries, 1 out of 18 euros in research was devoted to metabolomics.

The technology consists of two steps: first, an analytical technique (usually nuclear magnetic resonance, gas chromatography-mass spectrometry, liquid chromatography-mass spectrometry) capable of determining a large number of metabolites present in biological samples; and second, multivariate statistical processing of the data obtained from the samples analyzed.

The metabolome is so close to the phenotype as to be considered the phenotype itself: it is considered the most predictive phenotype and can take epigenetic differences into account. Genomics is “to be able to”, transcriptomics is “to start”, proteomics is “to do”, and metabolomics is “to be”.

A metabolomic investigation is like rummaging through a person’s trash: we can understand almost everything, or at least quite a bit, about that person. Extreme interindividual diversity calls for instruments that enable us to uncover this diversity, and metabolomics is an excellent response to this need with the goals of earlier, faster, and more accurate diagnosis of diseases.

#### ITALIAN TEXT

La metabolomica (conosciuta anche come “metabonomica”, “profilo metabolomico”, “impronta metabolomica” e “analisi target dei metaboliti”) è chiamata la “nuova biochimica clinica” e studia in modo sistematico il set completo di metaboliti in un campione biologico. Il termine metabolomica deriva dal Greco *metabolí* (la stessa radice di “metabolismo”), che significa “cambiamento”, con il suffisso *-oma*, che significa “tutto”. È lo studio globale dei metaboliti, piccole molecole (come lipidi, glucidi, piccoli peptidi, aminoacidi, vitamine) presenti in tutte le cellule, i tessuti, gli organi e i liquidi biologici. Inoltre questo può essere fatto in modo non invasivo, su campioni quali urine, saliva, capello.

La metabolomica è in grado di catturare la nostra straordinaria variabilità biologica. È il fondamento della medicina personalizzata, l’unica medicina possibile negli anni a venire. L’attenzione si sposta dai “geni egoisti”, immutabili e dediti all’autoconservazione, ai “metaboliti altruisti”, che possono modificarsi in rapporto alle influenze

ambientali. Già nel 2005 il Massachusetts Institute of Technology di Boston aveva identificato la metabolomica come una delle 10 emergenti tecnologie che possono cambiare il mondo.

Ad oggi, la banca dati di PubMed contiene oltre 27.500 articoli sulla metabolomica, con un incremento esponenziale negli ultimi anni. Nel 2018, nei Paesi ad alto contenuto socio-sanitario, 1 euro su 18, nella ricerca, è stato attribuito alla metabolomica.

La tecnologia consiste di 2 step: 1) una tecnica analitica (usualmente risonanza magnetica nucleare, gas cromatografia-spettrometria di massa e cromatografia liquida-spettrometria di massa) capace di determinare una grande quantità di metaboliti presenti nei liquidi biologici; 2) un processo di statistica multivariata sui dati ottenuti dai campioni analizzati.

Il metaboloma è così vicino al fenotipo da essere considerato il fenotipo stesso: è considerato il fenotipo più predittivo, in grado di rendere conto delle differenze epigenetiche. La genomica è “essere in grado”, la trascrittomica è “cominciare”, la proteomica “fare”, e la metabolomica è “essere”. Condurre un’indagine metabolomica è come cercare nella spazzatura di una persona: noi possiamo capire quasi tutto, o comunque molto, di quella persona. La straordinaria variabilità individuale richiede strumenti in grado di cogliere questa diversità e la metabolomica risponde in modo eccellente a questa esigenza per una diagnosi più precoce, veloce e accurata delle diverse malattie.

#### REFERENCES

- Fanos V. *Metabolomics and Microbiomics: Personalized Medicine from the Fetus to the Adult*. Cambridge, MA: Academic Press, 2016.
- Hod M, Berghella V, D’Alton M, Di Renzo G, Gratacos E, Fanos V. *New Technologies and Perinatal Medicine: Prediction and Prevention of Pregnancy Complications*. London: CRC, 2019.
- Fanos V. *Dieta e microbiota. Alimenti, batteri, probiotici e salute*. Quartu S. Elena: Hygeia Press, 2017.
- Fanos V. *Medicina di precisione. Cellule, batteri, metaboliti, energia*. Quartu S. Elena: Hygeia Press, 2018.
- Trapani G, Fanos V. *Sano intestino, felice bambino*. Quartu S. Elena: Hygeia Press, 2019.

#### LECT 3

#### NATURE OR NURTURE? WHERE INEQUALITY BEGINS?

#### [NATURE OR NURTURE? DOVE NASCE LA DISEGUAGLIANZA?]

E. Bertino<sup>1</sup>, G. Maiocco<sup>1</sup>, C. Rubino<sup>1</sup>, S. Deantoni<sup>1</sup>, S. Sottemano<sup>1</sup>, M. Turin<sup>1</sup>, F. Giuliani<sup>2</sup>, A. Coscia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neonatology of the University, City of Health and Science of Turin, Turin, Italy

<sup>2</sup>Regina Margherita Children's Hospital, City of Health and Science of Turin, Turin, Italy

## ENGLISH TEXT

It is well known that the first 1,000 days of life (the period between conception and the 2<sup>nd</sup> birthday) offer a unique window of opportunity for growth and neurodevelopment of every child, and infants with pre- and/or postnatal growth restriction could have long-term auxological, metabolic and neurological impairments.

However, to what extent could we sway growth and neurodevelopment? That is, are they influenced mostly by genes and hereditary factors (*nature*), or by environmental variables (*nurture*)?

The ethnic background could be regarded as a primary factor in determining biological differences. However, recent studies show that most genetic variation occurs within populations: differences between ethnic groups are minor compared to differences among people overall because the course of human migration is too recent to establish subspecies features [1, 2].

The International Consortium of INTERGROWTH-21<sup>st</sup> researchers recently evaluated 1,307 healthy 2-year-old children of urban, well-nourished, educated mothers enrolled in early pregnancy in Brazil, India, Italy, Kenya and the UK, and demonstrated that attainment of neurodevelopmental milestones (relating to cognition, language ability, and motor skills) is similar among children across diverse geographical and cultural settings: 10% of the variability is based on the child's genes (*nature*) while the rest is environment (*nurture*) [3].

Implications on global health and social policies are evident, and INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Project has created new international growth standards for fetuses, newborns and children, which perfectly match, after 6 months of age, the existing WHO Child Growth Standards: INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Charts could be considered as instruments to guide and monitor interventions aimed to improve the well-being of mothers and infants at a global level, to narrow the gap between high- and low-income countries [4, 5].

## ITALIAN TEXT

Come noto, i cosiddetti “primi 1.000 giorni di vita”, dal concepimento ai 2 anni di età, costituiscono una “finestra unica di opportunità” per la crescita e lo sviluppo neuroevolutivo di ogni bambino. Un deficit di accrescimento nel periodo pre- e postnatale può avere effetti sfavorevoli su salute, crescita e

sviluppo neurocognitivo in adolescenza e in età adulta. Ma in che misura è possibile condizionare crescita e neurosviluppo del bambino? Ovvero, sono essi maggiormente influenzati dai geni (*nature*) o dall'ambiente esterno (*nurture*)?

Si potrebbe pensare che l'etnia giochi il ruolo preponderante nella determinazione delle differenze biologiche, eppure una serie di studi recenti mostrano come la variabilità genetica più ampia sia riscontrabile all'interno della stessa popolazione piuttosto che tra popolazioni diverse: la storia delle migrazioni umane è una storia troppo recente perché possa essere avvalorata la teoria dell'esistenza di sottospecie o “razze” [1, 2]. A questo proposito, è di recente pubblicazione lo studio del Consorzio Internazionale INTERGROWTH-21<sup>st</sup> che ha valutato 1.307 bambini sani, di pari e soddisfacente condizione socioeconomica, ambientale e di salute, in 5 Paesi del mondo (Brasile, India, Italia, Kenya e Regno Unito). In tutti i bambini, le tappe dello sviluppo neuroevolutivo nei primi 2 anni di vita sono risultate molto simili, nonostante le differenze geografiche e culturali; meno del 10% della variabilità nello sviluppo ha base genetica (*nature*), tutto il resto è ambiente (*nurture*) [3].

Le implicazioni che ne derivano sono evidenti; il Network INTERGROWTH-21<sup>st</sup> ha costruito nuovi standard di crescita per feti, neonati e bambini che si sovrappongono perfettamente, dopo i 6 mesi di età, con gli esistenti standard di crescita infantile dell'OMS: in questo senso, le carte INTERGROWTH-21<sup>st</sup> costituiscono un'integrazione delle carte OMS come strumento per la pianificazione e il monitoraggio dell'efficacia degli interventi di politica sanitaria e sociale finalizzati a ridurre il divario esistente tra Paesi sviluppati e Paesi a risorse limitate [4, 5].

## REFERENCES

- [1] Stepanov VA. Genomes, populations and diseases: ethnic genomics and personalized medicine. *Acta Naturae*. 2010;2(4):15-30.
- [2] Rosenberg NA, Kang JT. Genetic Diversity and Societally Important Disparities. *Genetics*. 2015;201(1):1-12.
- [3] Villar J, Fernandes M, Purwar M, Staines-Urias E, Di Nicola P, Cheikh Ismail L, Ochieng R, Barros F, Albernaz E, Victora C, Kunnawar N, Temple S, Giuliani F, Sandells T, Carvalho M, Ohuma E, Jaffer Y, Noble A, Gravett M, Pang R, Lambert A, Bertino E, Papageorghiou A, Garza C, Stein A, Bhutta Z, Kennedy S. Neurodevelopmental milestones and associated behaviours are similar among healthy children across diverse geographical locations. *Nat Commun*. 2019;10(1):511.
- [4] Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorghiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21<sup>st</sup>

Century (INTERGROWTH-21<sup>st</sup>). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857-68.

[5] Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, Barros FC, Altman DG, Victora C, Noble JA, Gravett MG, Purwar M, Pang R, Lambert A, Papageorgiou AT, Ochieng R, Jaffer YA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21<sup>st</sup> Century (INTERGROWTH-21<sup>st</sup>). Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Project. *Lancet Glob Health*. 2015;3(11):e681-91.

## LECT 4

### MICROBIOTA AND PERSONALIZED MEDICINE OF THE FUTURE [IL MICROBIOTA E LA MEDICINA PERSONALIZZATA DEL FUTURO]

E. Finocchiaro, A. Collo

*Department of Dietetic and Clinical Nutrition, Azienda Ospedaliera Città della Salute, Turin, Italy*

#### ENGLISH TEXT

The gastrointestinal microbiota has an important role in human health, and there is increasing interest in utilizing dietary approaches to modulate the composition and metabolic functions of the microbial communities that colonize the gastrointestinal tract to improve health and prevent or treat diseases. The microbiota, in particular the intestinal one, seems to take on more and more importance in the role of diet and personalization therapy.

The microbiota is influenced by several factors, including genetics, host physiology (age of the host, disease, stress, etc.), and environmental factors such as living conditions and use of medications. Increasingly, diet is recognized as a key environmental factor that mediates the composition and metabolic function of the gastrointestinal microbiota.

Dietary fibers are subjected to bacterial fermentation in the gastrointestinal tract and thus impact the composition of bacterial communities as well as microbial metabolic activities, including the production of fermentative end products. One dietary strategy for modulating the microbiota is the consumption of dietary fiber and prebiotics that can be metabolized by microbes in the gastrointestinal tract.

The progressive loss of microbial diversity over generations in industrialized societies, along with

the emerging increase of chronic non-transmissible diseases, has been related to the decline in the consumption of dietary fiber. Diet and derived microbial metabolites have strong implications in the development of food-associated diseases such as obesity and metabolic syndrome, malnutrition and eating disorders, intestinal inflammatory diseases, and colorectal cancer, among others.

Still, there is a need for further studies in order to identify microbiota-related biomarkers of risk for these disorders. In turn, healthy diets and specific nutritional interventions, including an increase of dietary fiber and the consumption of probiotics and prebiotics, could be valuable for the restoration of beneficial bacteria and microbiota diversity capable of shifting from disease to health-promoting states. If we cannot change the DNA with which we are born, it is also true that the genetic heritage that we can exploit through bacteria is much richer, more varied, and more flexible.

#### ITALIAN TEXT

Il microbiota gastrointestinale ha un ruolo importante nella salute umana e vi è un crescente interesse nell'utilizzare approcci dietetici per modulare la composizione e le funzioni metaboliche delle comunità microbiche che colonizzano il tratto gastrointestinale per migliorare la salute e prevenire o curare le malattie. Il microbiota, in particolare quello intestinale, sembra assumere sempre più importanza nel ruolo della dieta e della terapia di personalizzazione.

Il microbiota è influenzato da una serie di fattori, tra cui genetica, fisiologia dell'ospite (età dell'ospite, malattia, stress, ecc.) e fattori ambientali come le condizioni di vita e l'uso di farmaci. Sempre più la dieta è riconosciuta come un fattore ambientale chiave, che media la composizione e la funzione metabolica del microbiota gastrointestinale.

Le fibre alimentari sono soggette alla fermentazione batterica nel tratto gastrointestinale e quindi influenzano la composizione delle comunità batteriche e le attività metaboliche microbiche, compresa la produzione di prodotti finali fermentativi. Una strategia dietetica per modulare il microbiota è il consumo di fibre alimentari e prebiotici che possono essere metabolizzati dai microbi nel tratto gastrointestinale. La progressiva perdita di diversità microbica nel corso delle generazioni nelle società industrializzate, insieme all'emergente aumento delle malattie croniche non trasmissibili, è stata correlata al calo del consumo di fibre alimentari. La dieta e i metaboliti microbici derivati hanno forti implicazioni nello sviluppo



di malattie associate all'alimentazione, come l'obesità e la sindrome metabolica, la malnutrizione e i disturbi alimentari, le malattie infiammatorie intestinali e il cancro del colon-retto, tra gli altri.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per identificare i biomarcatori del rischio correlati al microbiota per questi disturbi. A loro volta, diete sane e specifici interventi nutrizionali, tra cui l'aumento delle fibre alimentari e il consumo di probiotici e prebiotici, potrebbero essere utili per il ripristino di batteri benefici e la diversità del microbiota e migliorare lo stato di salute dell'uomo.

## REFERENCES

- Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhan R, Beaumont M, Van Treuren W, Knight R, Bell JT, Spector TD, Clark AG, Ley RE. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014;159(4):789-99.
- Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(2):172-84.
- Requena T, Martínez-Cuesta MC, Peláez C. Diet and microbiota linked in health and disease. *Food Funct*. 2018;9(2):688-704.
- Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56-64.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63.

## LECT 5

### CHEMISTRY IN MEDICINE, FROM SOBRERO AND NOBEL TO THE CHALLENGES OF THE THIRD MILLENNIUM

### [LA CHIMICA IN MEDICINA, DA SOBRERO E NOBEL ALLE SFIDE DEL TERZO MILLENNIO]

G. Cravotto<sup>1</sup>, E. Cravotto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Drug Science and Technology, University of Turin, Turin, Italy

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Turin, Turin, Italy

#### ENGLISH TEXT

The eclectic scientist Ascanio Sobrero (born in Casale Monferrato – Piedmont, Italy, 1812), is mainly known for the discovery of nitroglycerine [1]. He studied medicine in Turin and Paris and then chemistry at the University of Giessen in Germany. In 1845 he was appointed professor at the University of Turin. The huge commercial potential of nitroglycerine was however exploited by Alfred Nobel (born in Stockholm – Sweden, 1833), a Swedish scientist and businessman father of the Nobel Prize [2]. Sobrero met Alfred Nobel in 1850 in Paris, in the laboratory of Pelouze

and Dumas. Besides being the key ingredient in explosives such as dynamite and gelignite, this molecule covers an important pharmaceutical role as a powerful vasodilator, improving blood flow in the treatment of angina. Within studies of terpenes oxidation Sobrero also discovered the common mucolytic and expectorant agent sobrerol as well as the guaiacol (expectorant, antiseptic, local anesthetic). After almost two centuries in the age we live in, with the knowledge of the human genome, personalized medicine, and therapies driven by powerful biotechnological drugs, do little molecules still have a future as pharmaceutical lead compounds? The general answer is yes! Thanks to the impressive biodiversity present on our planet and the huge molecular diversity generated by combinatorial chemistry and modern technologies [3], the molecular structures to be tested *in vitro* and screened is almost unlimited. Besides big biotechnological molecules, current therapies and the prevision for future protocols include a growing number of low-molecular-weight structures with a rich portfolio of naturally occurring compounds.

#### ITALIAN TEXT

L'eclettico scienziato Ascanio Sobrero (nato a Casale Monferrato – Piemonte, nel 1812), è noto soprattutto per la scoperta della nitroglicerina [1]. Studiò medicina a Torino e Parigi, quindi chimica all'università di Giessen in Germania. Fu nominato professore all'Università di Torino nel 1845. L'enorme potenziale commerciale della nitroglicerina fu, tuttavia, sfruttato da Alfred Nobel (nato a Stoccolma – Svezia, nel 1833), uno scienziato svedese, uomo d'affari e padre del Premio Nobel [2]. Sobrero conobbe Alfred Nobel nel 1850 a Parigi, nel laboratorio dei professori Pelouze e Dumas.

Oltre ad essere il componente chiave di esplosivi come dinamite e gelignite, la nitroglicerina svolge un importante ruolo farmaceutico come potente vasodilatatore, migliorando il flusso sanguigno nel trattamento dell'angina. Mentre studiava l'ossidazione terpenica, Sobrero scoprì anche il comune agente mucolitico ed espettorante sobrerolo, nonché il guaiacolo (espettorante, antisettico e anestetico locale). Dopo quasi due secoli dell'età moderna, che può vantare la conoscenza del genoma umano, la medicina personalizzata e le terapie guidate da potenti farmaci biotecnologici, potranno le piccole molecole avere un futuro come composti farmaceutici? La risposta è generalmente sì! Grazie all'impressionante biodiversità presente sul nostro pianeta e all'enorme diversità molecolare

generata dalla chimica combinatoriale e dalle moderne tecnologie [3], il numero di strutture molecolari che devono ancora essere testate *in vitro* è quasi illimitato. Oltre alle complesse molecole biotecnologiche, le attuali terapie e le previsioni per i protocolli futuri annoverano un numero crescente di strutture a basso peso molecolare con un ricco arsenale di composti naturali.

## REFERENCES

- [1] Främgsur T, Alfred Nobel. Stockholm: The Swedish Institute, 2004.
- [2] Garella D, Borretto E, Di Stilo A, Martina K, Cravotto G, Cintas P. Microwave-assisted synthesis of N-heterocycles in medicinal chemistry. *Med Chem Commun.* 2013;4(10):1323-43.
- [3] <https://peoplepill.com/people/ascanio-sobrero/>, last access: November 2019.

## LECT 6

### NUTRI-EPIGENOMICS: CAN WE PROGRAM HEALTH?

### [NUTRI-EPIGENOMICA: SI PUÒ PROGRAMMARE LA SALUTE?]

R. Gabbianelli

*Unit of Molecular Biology, School of Pharmacy, University of Camerino, Camerino, Italy*

#### ENGLISH TEXT

Epigenetics regulates imprinting, which modulates embryonic development and cell-specific functions, as well as gene expression across life; specific cell functions due to differentiation are maintained by “epigenetic memory” and inherited during replication. This mechanism depends on the availability of functional groups that can be obtained from food oxidation. The exposome, consisting of the exposure to factors like food, environment, and stress, etc., significantly modulates our epigenome. In a specific period of life (i.e., neonatal period, pregnancy), these epigenetic changes can impact health at adult age, and progenies might inherit them.

A link between early life epigenetics and the development of obesity and cardiovascular diseases later in life has been observed in offspring born from malnourished mothers [1]. Similarly, stress and xenobiotic exposure during neonatal age can modify neuronal development in sensitive subjects [2, 3].

Nutri-epigenomics studies the impact of micro- and macro-nutrients on gene expression; functional groups (i.e., methyl, acetyl, phosphate, etc.) deriving from food oxidation can link with amino

acidic residues at histone tails and modify chromatin structure. Furthermore, cytosine methylation at CpG island can modulate gene expression and inhibits transposon mobility, resulting in proper functionality and genome stability.

Studies on experimental models highlight that high-fat or low-protein diet can lead to disease development in exposed parents and their offspring due to epigenetic changes; the disease can be controlled inhibiting epigenetic inheritance linked to the observed disorder [4].

Epigenetic biomarkers (i.e., RXRA) at umbilical cord tissue have been identified and correlated to the increased susceptibility to obesity in adolescents and other diseases in adults [5].

#### ITALIAN TEXT

L’epigenetica regola sia l’imprinting genomico, permettendo lo sviluppo embrionale e garantendo funzioni specifiche alle cellule, sia l’espressione genica durante la vita; le cellule differenziate trasferiscono la loro “memoria epigenetica” durante la replicazione, mantenendo così un quadro epigenetico stabile del differenziamento cellulare. Tutto ciò si realizza grazie a gruppi funzionali che si ottengono dall’ossidazione degli alimenti; l’esposoma (cibo, ambiente, stress, ecc.), in alcuni periodi della vita (neonatale, gravidanza), condiziona significativamente il nostro epigenoma influenzando la salute dell’età adulta e i markers epigenetici che possono essere trasmessi alla progenie. Una particolare associazione tra variazioni epigenetiche durante i primi 1.000 giorni di vita e lo sviluppo di obesità/patologie cardiovascolari è stata dimostrata nei figli nati da madri malnutrite [1]. Analogamente, l’esposizione a stress e xenobiotici durante il periodo neonatale può variare lo sviluppo neuronale in soggetti sensibili portando a deficit cognitivi e/o a neurodegenerazione in età adulta [2, 3].

La nutri-epigenomica studia l’impatto dei nutrienti sull’espressione genica; i gruppi funzionali (es. metili, acetili, fosfato, etc.) che da essi possono derivare, legandosi ai residui amminoacidici delle code istoniche della cromatina, ne modulano lo stato di condensazione. La metilazione della citosina nelle isole CpG varia l’espressione genica e controlla la mobilità dei tratti di DNA, garantendo una corretta funzionalità e stabilità genomica. Studi su modelli sperimentali evidenziano che una dieta ricca di grassi o povera di proteine nei genitori è associata a patologie nei soggetti esposti e nella loro progenie se non si blocca il meccanismo epigenetico responsabile della patologia osservata

[4]. Biomarkers epigenetici a livello del cordone ombelicale (RXRA) sono stati associati a un aumentato peso corporeo in età adolescenziale ed ad altre patologie dell'età adulta [5].

## REFERENCES

- [1] Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, Slagboom PE, Heijmans BT. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet.* 2009;18(21):4046-53.
- [2] Bordonni L, Gabbianelli R. Primers on nutrigenetics and nutri(epi)genomics: Origins and development of precision nutrition. *Biochimie.* 2019;160:156-71.
- [3] Bordonni L, Nasuti C, Di Stefano A, Marinelli L, Gabbianelli R. Epigenetic Memory of Early-Life Parental Perturbation: Dopamine Decrease and DNA Methylation Changes in Offspring. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:1472623.
- [4] Guida MC, Birse RT, Dall'Agnesse A, Toto PC, Diop SB, Mai A, Adams PD, Puri PL, Bodmer R. Intergenerational inheritance of high fat diet-induced cardiac lipotoxicity in *Drosophila*. *Nat Commun.* 2019;10(1):193.
- [5] Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, Rodford J, Slater-Jefferies JL, Garratt E, Crozier SR, Emerald BS, Gale CR, Inskip HM, Cooper C, Hanson MA. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes.* 2011;60(5):1528-34.

## LECT 7

### THE EVOLVING WORLD OF WORK: NEW STRATEGIES FOR PREVENTION AND HEALTH PROMOTION IN THE "INDUSTRY 4.0" ERA [IL MONDO DEL LAVORO CHE CAMBIA: LE NUOVE STRATEGIE PER LA PREVENZIONE E LA PROMOZIONE DELLA SALUTE NELL'INDUSTRIA 4.0]

E. Pira<sup>1</sup>, E. Grillo<sup>1</sup>, A. Rahmani<sup>2,3</sup>, N. Milanesio<sup>1</sup>, G. Pellecchia<sup>1</sup>, R. Corgiat Loia<sup>1</sup>, P. Durando<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Public Health and Pediatric Sciences, University of Turin, Turin, Italy

<sup>2</sup>Section of Occupational Medicine, Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy

<sup>3</sup>Occupational Medicine Unit, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

#### ENGLISH TEXT

The rise of "Industry 4.0" is radically changing the labor market, transforming productive processes through the merging of digital technologies and the internet with the conventional industry. The technological and organizational evolution brings to a global production enhancement while requiring a redesign of health and safety policies in the workplace [1]. Concurrent to the evolving of production and organization means life expectancy is increasing, with a subsequent increase in the average age of the population, which causes, in turn, an increase in the

working life. Rapidly changing technologies require a constant updating of skills and knowledge in an aging workforce, which often causes distress due to difficult adaptation. Therefore, research aimed at studying these effects, with newly developed *ad hoc* indicators to assess the impacts on workers' health caused by the changing world of work, is warranted. In this scenario, it is mandatory to address research in Occupational Medicine in order to prepare new safety tools for health protection. Occupational Health and Safety professionals can use innovative Advanced Analytics techniques and tools in studying and inferring from the flux of data obtained thanks to the digitalization of production processes at the organizational level as well as the individual worker level [2]. Furthermore, the advantages that can originate from the application of health promotion programs in occupational health surveillance activities are evident. Approaches that integrate occupational risk reduction with workers' health promotion, like Total Worker Health, are useful for the improvement of workers' health and safety as well as organizational sustainability [3].

#### ITALIAN TEXT

L'avvento dell'Industria 4.0 sta mutando radicalmente il mondo del lavoro trasformando i processi produttivi attraverso l'unione delle tecnologie digitali e internet con le industrie tradizionali. L'evoluzione tecnologica e organizzativa consente di potenziare la produzione globale, rendendo necessario ridisegnare le politiche di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro [1]. Contemporaneamente all'evoluzione dei mezzi produttivi e organizzativi, si assiste all'incremento dell'aspettativa di vita, con contestuale progressivo invecchiamento della popolazione, cui consegue un allungamento della durata della vita lavorativa. Il tumultuoso *turnover* delle tecnologie impone un costante aggiornamento delle competenze di lavoratori in età media sempre più avanzata con disagi conseguenti alle difficoltà di adattamento. Si stanno così sviluppando filoni di ricerca rivolti allo studio di questi effetti mediante l'utilizzo di nuovi indicatori ideati *ad hoc* per la valutazione dello stato di salute in contesti lavorativi che cambiano. In questo scenario, è necessario orientare la ricerca in Medicina del Lavoro al fine di preparare nuovi strumenti per la tutela della salute. I professionisti della Salute e Sicurezza Occupazionale si possono avvalere di tecniche e strumenti innovativi di *Advanced Analytics* per poter studiare e derivare inferenze dai flussi di dati ottenuti grazie alla digitalizzazione dei processi produttivi, a livello



organizzativo e di salute individuale [2]. In aggiunta, sono sempre più evidenti i vantaggi che possono derivare dall'applicazione di programmi di promozione della salute che si avvalgono delle opportunità fornite dalla sorveglianza sanitaria. Approcci integrati di riduzione del rischio occupazionale e promozione della salute dei lavoratori, come il *Total Worker Health*, sono utili per migliorare sia la salute e sicurezza dei lavoratori, sia la sostenibilità organizzativa [3].

## REFERENCES

- [1] European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA). Foresight on new and emerging occupational safety and health risks associated with digitalisation by 2025. European Risk Observatory Report. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018. Available at: <https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/publications/foresight-new-and-emerging-occupational-safety-and-health-risks>, last access: November 2019.
- [2] Dini G, Bragazzi NL, Montecucco A, Toletone A, Debarbieri N, Durando P. Big Data in occupational medicine: the convergence of -omics sciences, participatory research and e-health. *Med Lav.* 2019;110(2):102-14.
- [3] Hudson HL, Nigam JAS, Sauter SL, Casey Chosewood L, Schill AL, Howard J (Ed.). *Total Worker Health*. Washington, DC: American Psychological Association (APA), 2019.

## LECT 8

### PREVENTION OF HYPERTENSION, AN INVISIBLE KILLER [PREVENZIONE DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA, UN KILLER INVISIBILE]

F. Veglio

*Internal Medicine and Hypertension Division, Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy*

#### ENGLISH TEXT

Hypertension is one of the most critical risk factors for cardiovascular (CV) and renal failure and affects more than 30-45% of the world's population (almost 1,13 billion people), with a prevalence of > 60% in people aged > 60 years. It is estimated that the number of people with hypertension will increase by 15-20% in 2025. Hypertension is a heterogeneous disorder with multifactorial etiology. The definition of hypertension is set at systolic blood pressure (BP) > 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg. The new 2018 ESC-ESH guidelines have lowered the treatment target to a BP < 130/80 mmHg. Untreated or uncontrolled hypertension is the single most significant contributor to cardiovascular disease, causing stroke, heart failure, coronary artery disease, and kidney disease. It has been

estimated to be responsible for more than 7 million deaths per year. Further, childhood overweight and high BP increase the risk of subsequent obesity and hypertension in adulthood. Finally, hypertension is associated with other cardiovascular risk factors like diabetes and dyslipidemias. BP measurement is the most common medical maneuver in clinical practice. It is a painless and straightforward procedure (that gives several useful information) but, probably for this reason, it is often inaccurately performed. Errors in BP measurement may contribute both to poor control of BP and pressure overestimation, leading to an erroneous diagnosis and unnecessary drug treatment with increased economic and social costs. Although guidelines recommend the pharmacological treatment of hypertensive patients, it is estimated that hypertension control is obtained in less than 30% of treated patients. The reduced level of BP control may partly depend on the difficulty in choosing the best drug for initial treatment in the individual patient. Lifestyle changes are enforced in the current guidelines, and they include smoking cessation, weight loss, sodium restriction, moderation of alcohol, exercising, and healthy food with high amounts of vegetables and fruits. A strong emphasis is placed on the importance of evaluating treatment adherence as a major cause of poor BP control. The preferred use of two-drug combination therapy for the initial treatment of most people with hypertension is the single-pill treatment strategy for hypertension for most patients. Simplified drug treatment algorithms imply the preferred use of an ACE inhibitor or ARB, combined with a CCB and/or a thiazide/thiazide-like diuretic, as the core treatment strategy for most patients, with beta-blockers used for specific indications. The assessment of CV risk is at the core of the treatment strategy because of the frequent coexistence of multiple CV risk factors in hypertensive patients.

#### ITALIAN TEXT

L'ipertensione arteriosa è il maggiore fattore di rischio per malattia cardiovascolare ed insufficienza renale e colpisce più del 30-45% della popolazione mondiale (1,13 miliardi di persone), con una prevalenza maggiore del 60% nella popolazione di età superiore ai 60 anni. Si stima che il numero di soggetti affetti da ipertensione aumenterà del 15-20% nel 2025. L'ipertensione arteriosa è un disordine eterogeneo e ha un'etiologia multifattoriale. La definizione di ipertensione implica valori di pressione sistolica ≥ 140 mmHg e diastolica ≥ 90 mmHg. Le nuove linee guida del 2018 ESC-ESH hanno

ridotto l'obiettivo della terapia a < 130/80 mmHg. L'ipertensione non trattata o non controllata è il maggiore contributo alla malattia cardiovascolare, causando ictus, scompenso cardiaco, malattia coronarica ed insufficienza renale. È stimato che l'ipertensione sia responsabile di più di 7 milioni di morti per anno. Inoltre, il sovrappeso e l'ipertensione nell'infanzia aumentano il rischio successivo di obesità ed ipertensione nell'età adulta. Infine, l'ipertensione si associa ad altri fattori di rischio cardiovascolare, come il diabete e le dislipidemie. La misurazione della pressione arteriosa è la più comune manovra medica nella pratica clinica. È una semplice e non invasiva metodica (che fornisce molte e utili informazioni) ma probabilmente per questo motivo non è accuratamente rilevata. Gli errori nella misurazione della pressione arteriosa possono contribuire sia allo scarso controllo della pressione arteriosa, sia alla sovrastima pressoria, portando ad erronea diagnosi e ad un trattamento non necessario, con incremento dei costi sociali ed economici. Sebbene le linee guida raccomandino la terapia farmacologica dei pazienti ipertesi, si stima che il controllo dell'ipertensione si ottenga in meno del 30% dei pazienti trattati. Lo scarso controllo pressorio può parzialmente dipendere dalla difficoltà della scelta del farmaco migliore per l'inizio della terapia nel singolo paziente. Nelle attuali linee guida sono incoraggiate le modifiche dello stile di vita ed esse comprendono: abolizione del fumo di sigaretta, calo ponderale, restrizione sodica, moderazione dell'introito alcolico, esercizio fisico e cibo sano con alte quantità di verdura e frutta. Viene sottolineata con forte enfasi l'importanza della valutazione dell'aderenza alla terapia come maggior causa dello scarso controllo pressorio. Nei pazienti ipertesi, la terapia iniziale prevede l'uso

della combinazione di due farmaci. La strategia della terapia con la *single-pill* per l'ipertensione rimane la preferita per la maggior parte dei pazienti. Algoritmi semplificati della terapia prevedono l'utilizzo di ACE-inibitori, sartani (ARB), associati con calcio-antagonisti e/o diuretici tiazidici o simil-tiazidici, come schema fondamentale per la terapia degli ipertesi ed utilizzo dei beta-bloccanti in specifiche situazioni. In conclusione, la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare del paziente iperteso rappresenta il punto centrale della strategia terapeutica, in considerazione della frequente coesistenza di molteplici fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi.

#### REFERENCES

- Torlasco C, Faini A, Makil E, Ferri C, Borghi C, Veglio F, Desideri G, Agabiti Rosei E, Ghiadoni L, Pauletto P, Pontremoli R, Stormello M, Tocci G, Galletti F, Trimarco B, Parati G; Council of the Italian Society of Hypertension. Cardiovascular risk and hypertension control in Italy. Data from the 2015 World Hypertension Day. *Int J Cardiol.* 2017;243:529-32.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(12):2284-309.