

LA GENETICA NUTRIZIONALE

Il Progetto Genoma Umano, completato nel 2003, ha consentito di identificare tutti i geni e di determinare la sequenza di tre miliardi di coppie di basi.

La possibilità di sequenziamento completo del genoma umano ha fornito una grande opportunità per studiare anche le relazioni tra genoma, nutrizione e salute¹.



di **Fiorenzo Mignini**,
Presidente International Institute
for Clinical Research and Analysis Spin Off dell'Università di Camerino

NUTRIGENETICA E NUTRIGENOMICA

La genetica nutrizionale è una combinazione di due grandi aree: la Nutrigenetica e la Nutrigenomica².

La nutrigenetica mira a rivelare l'associazione tra l'assetto genetico di una determinata persona e la sua dieta.

Questa disciplina può anche aiutare a capire perché e come una persona reagisce o risponde in modo specifico ad un particolare alimento³.

La nutrigenomica è l'applicazione della genomica nel campo della ricerca nutrizionale. Tale applicazione consente di studiare il modo in cui i nutrienti influenzano l'espressione genica e le vie metaboliche e come questi processi

possono modificarsi in maniera clinicamente significativa nelle malattie legate alla dieta⁴.

La genetica nutrizionale ha anche lo scopo di identificare i geni che influenzano il rischio di malattie legate all'alimentazione e a comprendere i meccanismi che sono alla base di queste predisposizioni⁵.

In entrambe le aree di ricerca occorre tener conto anche di quei piccoli, ma importanti cambiamenti di un gene definiti Polimorfismi a Singolo Nucleotide (Single- Nucleotide Polymorphism o SNP) che possono avere conseguenze nutrizionali significative e da cui possono dipendere le differenze individuali in relazione alla dieta^{5,6}.

Nel genoma umano, infatti, sono presenti più di 10 milioni di SNP e ogni persona presenta a considerare un profilo specifico⁵; si comprende dunque perché e come la variabilità genetica individuale possa influire significativamente sulla natura della nutrizione, in particolare sul suo fabbisogno di nutrienti^{5,6}, il consumo di energia^{5,7,8}, l'appetito^{5,7,9,11}, le preferenze di gusto^{12,13}, il rischio di sviluppare malattie croniche non trasmissibili in risposta alla composizione della dieta^{14,16}. In tutti questi settori, la ricerca attuale sta facendo luce valutando, in maniera peculiare, l'impatto di specifici SNP sui vari aspetti della nutrizione¹⁷. Su queste basi si potranno comprendere gli effetti della dieta sulla singola persona² consentendo l'attuazione di strategie di intervento dietetico, basate sull'evidenza scientifica, al fine di ripristinare o salvaguardare la salute e prevenire le malattie legate al tipo di alimentazione⁸.

Allo stato attuale è possibile determinare l'intero genoma al fine di acquisire informazioni su eventuali mutazioni critiche, come ad esempio quelle coinvolte nel metabolismo di determinati nutrienti e nei percorsi che richiedono micronutrienti come cofattori¹⁸.

D'altra parte, è noto da tempo che il sesso stesso è una variabile genetica critica che può influire sui requisiti di micronutrienti per il mantenimento della salute¹⁹. Ora occorre stabilire con rigore scientifico se queste informazioni possono essere utilizzate in modo professionalmente utile per fornire raccomandazioni dietetiche personalizzate affidabili e prevedibili in termini specifici di salute.

EPIGENETICA E EPIGENOMICA

Un aspetto emergente dagli studi di interazione gene-nutriente, importante per i potenziali effetti intra-generazionali e trans-generazionali, è l'epigenetica e l'epigenomica^{20,21}. L'epigenetica studia le variazioni nella regolazione dell'attività e dell'espressione del gene, o di gruppi di geni, non dipendenti dalla sequenza del DNA. L'epigenetica si riferisce sia alle modifiche ereditarie sia alle alterazioni, non necessariamente ereditabili, nel potenziale trascrizionale cellulare. L'epigenomica analizza le variazioni epigenetiche nell'intero genoma. Questi processi hanno una forte influenza sulla crescita e sullo sviluppo in condizioni normali, quindi una loro de-regolazione può esitare in malattie.

La dieta, da sola o insieme ad altri fattori ambientali, può causare variazioni epigenetiche

con attivazione o disattivazione di determinati geni; il silenziamento epigenetico di geni normalmente protettivi nei confronti di una determinata malattia potrebbe rendere la persona più suscettibile a quella malattia anche dopo anni. Una nota modificazione epigenetica è la "metilazione" che comporta l'aggiunta di gruppi metilici (ciascuno composto da un atomo di carbonio e tre atomi di idrogeno) al DNA. Quando i gruppi metilici vengono aggiunti a un particolare gene, quel gene si "spegne" (viene "messo a tacere") e non è in grado di esprimere alcuna proteina.

Errori nel processo epigenetico, come ad esempio una modificazione del gene sbagliato o un insuccesso nell'aggiunta di un composto ad un gene, possono causare disordini genetici. Tumori, malattie metaboliche e patologie degenerative sono correlati anche a processi epigenetici.

La metilazione del DNA si verifica prevalentemente nelle isole CpG e nelle regioni di sequenze genomiche ripetitive (es. sequenze LINE-1).

La metilazione del DNA reprime la trascrizione sia direttamente, inibendo il legame di specifici fattori di trascrizione, sia indirettamente, reclutando proteine leganti metil-CpG che rimodellano la cromatina in uno stato inattivo. Gli istoni subiscono modifiche post-traduzionali che alterano la loro interazione con il DNA e le proteine nucleari; in particolare, le code degli istoni H3 e H4 possono essere modificate in modo covalente, in diversi residui, mediante metilazione, acetilazione e fosforilazione. Queste modificazioni influenzano l'espressione genica, la riparazione del DNA e la condensazione cromosomica.

La mancanza di metilazione, per carenza di donatori di metile (ad es. folato, vitamina B12, colina e metionina) o dovuta all'inibizione delle DNA metiltransferasi, porta, durante la vita, all'attivazione del trasposone (DNA "mobile") e al silenziamento del promotore quando i trasposoni attivati si inseriscono adiacenti a un promotore del gene costitutivo^{21,23}. Come conseguenza di questi eventi, che avvengono stocasticamente, si verifica, con il passare del tempo:

- a) un progressivo spostamento verso l'ipometilazione globale del DNA che può comportare il silenziamento di un gene soppressore del tumore;
- b) alterazioni del genotipo dovute alla mal-segregazione cromosomica;
- c) alterazioni del profilo di espressione genica e del fenotipo cellulare;
- d) un aumentato rischio di cancro^{21,23}.

IL DANNO AL DNA È UN CHIARO E FONDAMENTALE BIOMARCATORE DI PATOLOGIA CHE PUÒ ESSERE MITIGATO PROMUOVENDO L'APOPTOSI DI CELLULE GENETICAMENTE ABERRANTI O RIDUCENDO IL TASSO DI ACCUMULO DEL DANNO MEDESIMO

L'epigenoma, ereditabile e modificabile con la dieta, è dunque il pattern determinato dalla metilazione del DNA globale e gene-specifica nonché determinato dalle modificazioni delle proteine istoniche e di quelle associate alla cromatina che controllano l'espressione dei geni di mantenimento contribuendo anche ad impedire l'espressione di trasposoni.

RICERCA IN GENETICA NUTRIZIONALE E BIOMARCATORI

La ricerca in genetica nutrizionale fa tesoro di diverse discipline mettendo a fuoco gli effetti della dieta utilizzando diversi biomarcatori:

- 1) la stabilità del genoma (danno al DNA a livello molecolare e cromosomico),
- 2) le alterazioni dell'epigenoma (metilazione del DNA),
- 3) l'espressione di RNA e microRNA (trascrittomico),
- 4) l'espressione di proteine (proteomica),
- 5) le modificazioni dei metaboliti (metabolomica).

Tutti questi aspetti possono essere studiati indipendentemente o in modo integrato per valutare lo stato di salute e/o la progressione della malattia. Tuttavia, tra quelli elencati, il danno al DNA è un chiaro e fondamentale biomarcatore di patologia che può essere mitigato promuovendo l'apoptosi di cellule geneticamente aberranti o riducendo il tasso di accumulo del danno medesimo.

Le variazioni a livello dell'epigenoma, del trascrittoma, del proteoma e del metaboloma possono semplicemente riflettere risposte omeostatiche modificabili in seguito ad esposizione nutrizionale alterata e quindi da sole potrebbero non essere sufficienti per indicare una patologia irreversibile e definita a livello del genoma. Attualmente, tre fattori rappresentano i capisaldi degli studi nutrigenetici e nutrigenomici: in primo luogo la grande diversità nel genoma ereditario tra gruppi etnici e tra individui; ciò influisce sulla biodisponibilità dei nutrienti e sul loro metabolismo; in secondo luogo, le notevoli differenze individuali nella disponibilità e nelle scelte degli alimenti in base anche alle differenze culturali, economiche, geografiche e di percezione del gusto; il terzo fattore è la malnutrizione, intesa sia in termini di carenza che di eccesso, che può influenzare l'espressione genica e la stabilità del genoma e quindi può dar luogo a mutazioni a diversi livelli (di sequenza genica o a livello

cromosomico) che possono originare un "assetto genico" e un'espressione genica non favorevoli. I valori dietetici di riferimento, come ad esempio la "dose giornaliera raccomandata" (RDA) o i "limiti superiori sicuri", sono notoriamente programmati per la popolazione generale e sono basati su diversi esiti metabolici, ma non sono ottimizzati per sottogruppi genetici che possono differire in modo critico nelle attività delle proteine di trasporto, per un micronutriente e/o o nell'attività di enzimi che richiedono quel micronutriente come cofattore.

In sintesi, le ipotesi alla base della ricerca nutrigenetica e della nutrigenomica sono fondamentalmente le seguenti:

- 1) La nutrizione può esercitare il suo impatto sulla salute condizionando direttamente l'espressione di geni, in particolare attraverso le vie metaboliche critiche, e/o indirettamente influenzando l'incidenza di mutazioni genetiche a livello della sequenza base o a livello cromosomico, che a sua volta provoca alterazioni nell'assetto genico e nell'espressione genica.
- 2) Gli effetti sulla salute dei nutrienti e dei nutrimenti (combinazioni di nutrienti) dipendono da varianti genetiche ereditarie che alterano l'assorbimento e il metabolismo delle sostanze e/o l'interazione molecolare degli enzimi con il loro cofattore nutritivo e, in definitiva, le reazioni biochimiche.
- 3) Migliori risultati in termini di salute possono essere raggiunti se le esigenze nutrizionali sono personalizzate per ciascun individuo tenendo in considerazione le sue caratteristiche genetiche ereditarie ed acquisite, le preferenze alimentari e lo stato generale di salute.

Gli obiettivi finali della ricerca nutrigenetica e nutrigenomica sono per lo più due:

- 1) far corrispondere il nutrimento (cioè la combinazione di nutrienti assunti) con lo stato "attuale" del genoma (ereditato e acquisito) in modo da mantenere il genoma medesimo, l'espressione genica, il metabolismo e la funzione cellulare in un ambiente omeostaticamente sostenibile^{24,30};
- 2) fornire una migliore interpretazione dei dati, provenienti da studi epidemiologici e clinici, riferiti agli impatti dei fattori dietetici sulla salute. Tali revisioni possono aiutare a migliorare progressivamente e sensibilmente le raccomandazioni per una nutrizione personalizzata^{29,31}.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Fenech M., El-Sohehy A., Cahill L., Ferguson L.R., French T.A., Tai E.S. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. 2011. Vol. 4, N. 2. P. 69-89.
2. German JB. Genetic dietetic: Nutrigenomics and the future of dietetic practice. *J Am Diet Assoc*. 2005; 530-1.
3. DeBusk RM, Fogarty CP, Ordovas JM, Kornman KS. Nutritional genomics in practice: where do we begin? *J Am Diet Assoc*. 2005; 105: 589-98.
4. Neeha VS, Kint P. Nutrigenomics research: A review. *Journal of Food Science and Technology*. 2013; 50: 415-428.
5. Muller M, Kersten S. *Nature Reviews Genetics*. 2003; 4:315-322.
6. Hawkinson AK. Nutrigenomics and nutrigenetics in whole food nutritional medicine. *Townsend letters for doctors and patients*. 2007.
7. Chadwick R. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004; 63:161-166.
8. Afman L, Muller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc*. 2006; 106: 569-76.
9. Douglas A., Yaqoob P., Givens D.I., Reynolds C.K., Minihane A.M. The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. *Br. J. Nutr.* 2013. Vol. 110, N. 6. P. 1151-1156.
10. Goltz F.R., Thackray A.E., Varela-Mato V., King J.A., Dorling J.L., Dowejko M. et al. Exploration of associations between the FTO rs9939609 genotype, fasting and postprandial appetite-related hormones and perceived appetite in healthy men and women. *Appetite*. 2019. Vol. 142. P. e104368.
11. Huang T., Zheng Y., Hruby A., Williamson D.A., Bray G.A, Shen Y. et al. Dietary protein modifies the effect of the MC4R genotype on 2-year changes in appetite and food craving: the POUNDS lost trial. *J. Nutr.* 2017. Vol. 147. P. 439-444.
12. Chamoun E., Hutchinson J.M., Krystia O., Mirota J.A., Mutch D.M., Buchholz A.C. et al.; Guelph Family Health Study. Single nucleotide polymorphisms in taste receptor genes are associated with snacking patterns of preschool-aged children in the Guelph Family Health Study: A pilot study. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, N. 2. P. e153.
13. Zhong V.W., Kuang A., Danning R.D., Kraft P., van Dam R.M., Chasman D.I. et al. A genome-wide association study of bitter and sweet beverage consumption. *Hum. Mol. Genet*. 2019. Vol. 28, N. 14. P. 2449-2457.
14. Sikalidis A.K. From food for survival to food for personalized optimal health: A historical perspective of how food and nutrition gave rise to nutrigenomics. *J. Am. Coll. Nutr.* 2019. Vol. 38, N. 1. P. 84-95.
15. Bland J.S. The evolution of personalized nutrition - from Addis, Pauling, and RJ Williams to the future. *Integr. Med. (Encinitas)*. 2019. Vol. 18, N. 6. P. 10-13.
16. Mullins V.A., Bresette W., Johnstone L., Hallmark B., Chilton F.H. Genomics in personalized nutrition: Can you "Eat for your genes"? *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N. 10. P. e3118.
17. Grimaldi K.A., van Ommen B., Ordovas J.M., Parnell L.D., Mathers J.C., Bendik I. et al. Proposed guidelines to evaluate scientific validity and evidence for genotype-based dietary advice. *Genes Nutr*. 2017. Vol. 12. P. e35.
18. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009; 10:241-251.
19. Ordovas JM. Gender, a significant factor in the cross talk between genes, environment, and health. *Gen Med* 2007; 4(suppl B): S111-S122.
20. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007; 8:253-262.
21. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 27-36.
22. Aravin AA, Hannon GJ: Small RNA silencing pathways in germ and stem cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2008; 73: 283-290.
23. Fenech M. The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics concepts: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage on an individual basis. *Mutagenesis* 2005; 20: 255-269.
24. Simopoulos AP. Nutrigenetics/nutrigenomics. *Annu Rev Public Health* 2010; 31: 53-68.
25. Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 637-651.
26. Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 403-413.
27. Ferguson LR: Nutrigenomics approaches to functional foods. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 452-458.
28. Kaput J. Nutrigenomics research for personalized nutrition and medicine. *Curr Opin Biotechnol* 2008; 19: 110-120.
29. Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; 5: 71-118.
30. Fenech MF. Nutriomes and nutrient arrays - the key to personalised nutrition for DNA damage prevention and cancer growth control. *Genome Integr* 2010; 1: 11.
31. Simopoulos AP, Ordovas JM: Nutrigenetics and Nutrigenomics. *World Review of Nutrition and Dietetics*. Basel, Karger, 2004, vol 93.

SCUOLA di Galenica Utifar

Crescere nella Professione

LE DATE DEI CORSI 2022

28-29 MAGGIO

CAPSULE, SOLUZIONI e SOSPENSIONI AD USO ORALE: dalla teoria in aula alla pratica in laboratorio.

Le NBP (Norme di Buona Preparazione) e gli aspetti legislativi per poter gestire al meglio il laboratorio galenico

25-26 GIUGNO

FORME FARMACEUTICHE AD USO DERMATOLOGICO (CREME, GEL, UNGUENTI e PASTE): la teoria e tutte le soluzioni a livello pratico per un loro corretto allestimento.

LE LOZIONI A BASE DI MINOXIDIL e IL MONDO DELLA TRICOLOGIA: le nozioni teoriche e l'allestimento in laboratorio

1-2 OTTOBRE

LE FORMULAZIONI FITOTERAPICHE DA REALIZZARE NEL LABORATORIO GALENICO

22-23 OTTOBRE

GALENICA VETERINARIA: gli aspetti legislativi, la REV, la teoria e la realizzazione di capsule appetibili, paste aromatizzate, gelatine aromatizzate, soluzioni, sospensioni, transdermico.

26-27 NOVEMBRE

CANNABIS AD USO MEDICO: gli aspetti legislativi, la fito-botanica e le varie tipologie di preparazioni magistrali (cartine, capsule apribili, gli oleoliti ecc.)

ISCRIZIONI SUL SITO WWW.UTIFAR.IT

CIASCUN CORSO PREVEDE
UN MINIMO DI 15
E UN MASSIMO DI 25 PARTECIPANTI

Costi per ogni singolo corso
€ 370 per i soci Utifar
€ 470 per i non soci

I CORSI POSSONO ESSERE FREQUENTATI
ANCHE SINGOLARMENTE

Sede dei corsi: Roma
Il sabato presso Best Western Globus Hotel
Viale Ippocrate 119
la domenica presso il Laboratorio Lentini
Viale I. Montanelli 133

**EVENTI
ECM
22.4
CREDITI**
PER OGNI CORSO