

## Dalla genetica della nutrizione alla nutrizione personalizzata

**Luca Benzi, Anna Bertacca**

Corso di Laurea in Dietistica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

### Introduzione

Già Ippocrate, nel V secolo a.C., sottolineava il ruolo dell'alimentazione nel mantenere lo stato di salute degli uomini. Negli ultimi anni questo concetto si è fatto ancora più pressante, sotto la spinta di osservazioni epidemiologiche e cliniche.

La dieta (nutrizione) e il fumo di tabacco sono risultati tra i principali fattori di rischio ambientali per malattie cardiovascolari, cancro e diabete. Inoltre, l'obesità ha raggiunto una vera e propria esplosione epidemica, interessando ormai (insieme al sovrappeso) più del 40-50% della popolazione generale. Nel contempo (ultimi 30 anni), la disponibilità di calorie pro-capite è salita da 3000 a 4000 kcal, il consumo di zuccheri dolci da 20 a 30 kg/anno e l'uso di *soft drinks* da 120 a 160 litri/anno pro-capite. Contemporaneamente, uno snack salato e una bevanda analcolica sono aumentati di 93 calorie e una porzione di patatine fritte di 68 calorie. Su queste basi si sono moltiplicate le raccomandazioni dietetiche e si è cercato di orientare la popolazione su stili di vita più "salutari": controllo del peso, controllo del livello di colesterolo, controllo della pressione arteriosa.

Si è anche costruita nel tempo una serie di "piramidi alimentari", allo scopo di indirizzare, anche visivamente, la popolazione ad assumere comportamenti alimentari più sani e a intensificare l'attività fisica.

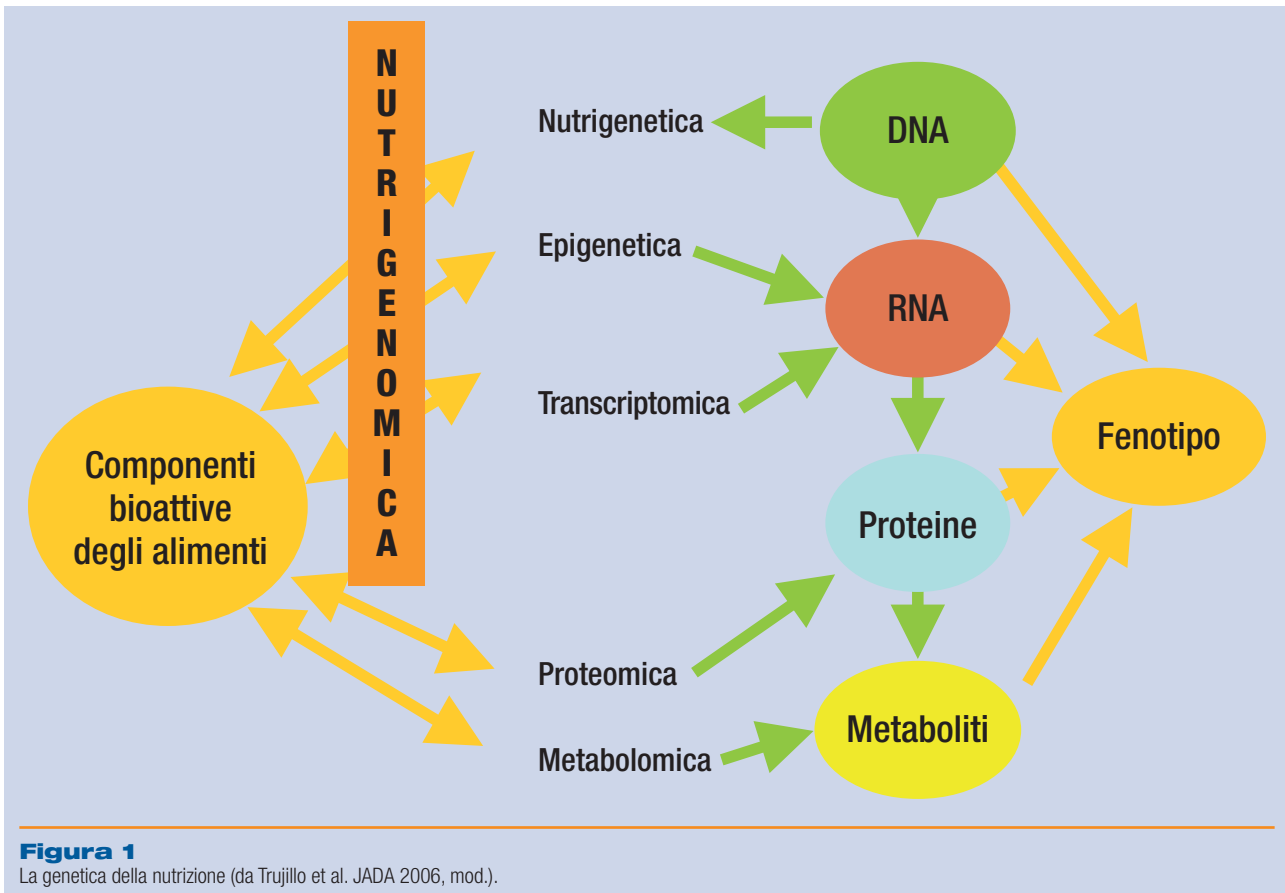
Nel 2002, i nutrizionisti della *Harvard Medical School*, nella proposizione della nuova piramide alimentare denominata *Healthy Eating Pyramid*, hanno sottolineato che il controllo del peso corporeo rappresenta la base pratica e concettuale della nuova piramide insieme all'esercizio fisico. La piramide riconosce che non tutti i grassi sono pericolosi, sottolineando in particolare le proprietà favorevoli dei grassi mono-polinsaturi e d'altro lato la pericolosità dei grassi saturi. Inoltre, viene rivelato il possibile effetto negativo dei cereali raffinati e degli zuccheri che vengono rapidamente assorbiti e possono provocare rapide escursioni di glicemia e insulinemia. Questo fenomeno sembra associato a un elevato rischio di sviluppare diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari. La carne rossa, ricca di grassi saturi, aumenta il rischio di diabete e di malattie cardiovascolari. A riprova che i grassi mono-polinsaturi hanno un ben diverso impatto sulla salute rispetto ai grassi saturi stanno i dati di popolazioni. Per esempio nell'isola di Creta, dove la dieta contiene una larga quantità di pesce e olio d'oliva, le malattie cardiovascolari sono più basse che in Finlandia, dove viene introdotta con la dieta una

sovrapponibile percentuale di grassi che però sono prevalentemente di origine animale.

Nell'ambito del *Nurses Health Study*, iniziato nel 1976, che ha coinvolto oltre 100.000 persone, è stato dimostrato che seguendo accuratamente le indicazioni contenute nella *Healthy Eating Pyramid* si otteneva una riduzione del rischio cardiovascolare del 40% negli uomini e del 30% nelle donne. La piramide alimentare raccoglie quindi le più aggiornate informazioni nutrizionali disponibili fino a ora. Tuttavia, contrariamente alle piramidi dei faraoni, non rappresenta una costruzione intoccabile perché già adesso la ricerca nutrizionale sta producendo nuove conoscenze: la piramide, quindi, dovrà ancora cambiare per riflettere questi progressi. Naturalmente, tutte le ricerche in questo campo, cercando un'appropriatezza sempre maggiore nell'assunzione degli alimenti, perseguono lo scopo fondamentale del miglioramento della salute. Più in pratica, si cerca di abbattere il prevalere di malattie come l'obesità, le malattie cardiovascolari e il cancro, che costituiscono, per i paesi più sviluppati, le emergenze sanitarie del millennio. Infatti, è stato osservato che negli Stati Uniti una dieta inappropriata associata a una scarsa attività fisica rappresenta un fattore ambientale modificabile responsabile del 15,2% della mortalità generale, occupando il secondo posto dopo il consumo di tabacco, responsabile del 18,1% della mortalità. Queste percentuali si riferiscono sostanzialmente alla mortalità per malattie cardiovascolari e cancro.

### La genetica della nutrizione

I recentissimi progressi compiuti dalla genetica con la decodifica del codice genetico hanno permesso di immaginare e mettere in opera uno schema di ricerca nutrizionale che sia ancora più aderente alle reali necessità dell'organismo. La nutrizione, quindi, non può più essere vista solamente come il risultato di studi epidemiologici condotti con lo scopo di identificare correlazioni tra nutrizione e malattie croniche in una popolazione non caratterizzata dal punto di vista genetico. Piuttosto, biologia cellulare e molecolare, insieme alla biochimica e alla genetica, sono richieste per realizzare gli ambiziosi target della nutrigenetica. La genetica della nutrizione si compone di più settori di studio quali la nutrigenomica, la nutrigenetica, l'epigenetica, la transcriptomica, la proteomica e la metabolomica (Fig. 1). Queste tecnologie possono risolvere molti quesiti irrisolti, fornendo i mezzi per identificare endpoint molecolari non riconosciuti e non pensabili.



**Figura 1**

La genetica della nutrizione (da Trujillo et al. JADA 2006, mod.).

La nutrigenetica valuta le influenze della dieta sul genoma e correla i risultanti diversi genotipi a differenze della risposta genetica e cellulare del sistema biologico. La vasta maggioranza dei nostri geni (99,99%) è di origine antica, cosicché, praticamente, tutta la nostra fisiologia e biochimica è sintonizzata su condizioni di vita che esistevano prima di 10.000 anni or sono e che si sono sviluppati nel corso di 100.000 generazioni. È probabile che le circa 500 generazioni successive abbiano contribuito poco o nulla al nostro *make-up* genetico. Inoltre, le manipolazioni alimentari introdotte più recentemente hanno fondamentalmente alterato alcune cruciali caratteristiche nutrizionali proprie della dieta dei nostri progenitori.

La collisione evolutivistica del nostro "antico genoma" con le qualità nutrizionali di alimenti di "recente" introduzione può costituire una delle basi dell'esplosione di alcune malattie croniche (obesità, diabete, dislipidemia, malattie cardiovascolari) proprie della nostra epoca. La nutrigenetica, come detto, si propone proprio di valutare come la dieta influenza il genoma. Un esempio tra i tanti studi che hanno affrontato questo argomento è quello concernente l'azione dei grassi saturi sui geni. L'ingestione di grassi saturi è classicamente considerata dannosa, mentre i grassi insaturi sono considerati benefici. Le ragioni molecolari di questa dicotomia, tuttavia, rimangono elusive. Recentemente, sono stati ottenuti dalla nutrigenetica risultati riguardanti l'effetto dei grassi su fattori d'espressione nucleare come i PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*). I PPAR sono recettori nucleari che, quando stimolati, si comportano come fattori di trascrizione nucleare controllando l'espressione di specifici geni. I livelli d'espressione maggiore si ritrovano negli adipociti. I ligandi

endogeni dei PPAR comprendono gli acidi grassi insaturi. In vari modelli cellulari l'attivazione dei PPAR induce l'espressione di numerosi geni adipogenetici (lipoproteinlipasi, proteine che legano gli acidi grassi, acil CoA sintetasi ecc.).

Il PPAR $\alpha$  è abbondantemente rappresentato nel fegato ed è attivato a digiuno e dagli acidi grassi. Tuttavia, non è chiaro quali altre condizioni nutrizionali siano in grado di attivarlo.

Patsauris et al. (2006) hanno sottoposto cavie PPAR $\alpha$ <sup>+</sup> e PPAR $\alpha$ <sup>-</sup> a una dieta ricca (HFD) o povera (LFD) in grassi per 26 settimane. I risultati ottenuti hanno mostrato che l'attivazione dei PPAR $\alpha$  difende il fegato dall'*overload* lipidico dovuto a HFD sottolineando la nozione che questa diventa particolarmente importante quando il flusso epatico di acidi grassi è aumentato. Inoltre, gli stessi autori hanno dimostrato che l'attivazione di PPAR $\alpha$  protegge il fegato dall'infiammazione cronica indotta dall'obesità. Questo avviene per il controllo della steatosi epatica e per la controregolazione dell'espressione di geni mediatori dell'infiammazione.

Altri studi hanno valutato l'effetto degli acidi grassi polinsaturi sulla carcinogenesi del colon indotta dalla somministrazione del cancerogeno azoximetano (AOM). Davidson et al. (2004) hanno osservato un'azione protettiva degli  $\omega$ 3 rispetto agli  $\omega$ 6 e  $\omega$ 9 sulla carcinogenesi da AOM legata a una fondamentale differenza di espressione di geni. In particolare, è stata osservata una *up-regulation* dei geni coinvolti nell'apoptosi e nel differenziamento cellulare.

A questo proposito è interessante notare che l'attuale dieta occidentale ha un rapporto  $\omega$ 3/ $\omega$ 6 di 1:10 mentre i rapporti ottimali sono considerati 1:2-4.

La nutrigenetica si pone l'obiettivo di valutare come il *make-up*

genetico individuale coordina la risposta alla dieta. Infatti, probabilmente, se la popolazione umana fosse geneticamente identica e vivesse in un ambiente stabile, la nostra risposta alla dieta sarebbe equivalente. Tuttavia, il genoma umano è composto da circa tre miliardi di paia di basi e codifica per circa 50.000 geni. La sequenza di DNA è identica tra le varie persone per il 99,9%. È la variazione del rimanente 0,1% che determina le differenze interindividuali. Queste differenze comuni (almeno nell'1% della popolazione) sono i polimorfismi (*Single Nucleotide Polymorphism*). Poiché ogni individuo possiede 2 copie dello stesso gene, possono verificarsi varie combinazioni di un polimorfismo. I polimorfismi, secondo il registro più ampio che li raccoglie, sono circa 10.000.000. Le zone di DNA dove tendono a riunirsi più polimorfismi sono dette aplotipi. Nell'uomo esistono in media 150.000/300.000 di queste variazioni minori, che come detto sono alla base di una gran parte delle differenze tra gli individui. I polimorfismi sono stati e sono utili per tracciare la storia dell'uomo, ma possono essere anche molto utili per valutare la suscettibilità a importanti malattie come il diabete e le malattie cardiovascolari.

A complicare il quadro, oggi sappiamo che la variazione genetica tende ad aumentare in relazione alla durata del tempo di separazione tra due popolazioni, ed è sempre maggiore all'interno di un gruppo (villaggio, città, regione, continente) rispetto a quella che si trova tra continenti, regioni, città, villaggi. Inoltre, delezioni e duplicazioni del DNA sono frequenti. Su 2900 geni sono state rivelate 1447 variazioni. Ciascuno di noi ha un *pattern* individuale di polimorfismi e delezioni/duplicazioni che rappresentano circa il 12% del genoma. Circa il 19% dei geni associati a malattie, tra le quali l'aterosclerosi, presenta delezioni o duplicazioni (*Copy Number Variations* [CNVs]). Queste CNVs possono avere avuto un importante ruolo nell'adattamento dell'uomo all'ambiente. Certi polimorfismi possono deviare il bilancio e la spesa energetici, e quindi influenzare il peso e l'eventuale perdita. Questo sbilancia-

mento può almeno in parte spiegare la recente esplosione pandemica di malattie come l'obesità e il diabete.

Ancora una volta il PPAR, questa volta  $\gamma$  e non  $\alpha$ , è un riconosciuto fattore coinvolto nel regolare l'insulino-sensibilità e la pressione arteriosa (Luan, 2001). Soggetti con uno specifico polimorfismo del PPAR $\gamma$  (Pro12Ala), in presenza di un basso rapporto nutrizionale grassi polinsaturi/grassi saturi, dimostrano un incremento dell'indice di massa corporea e dei valori di insulinemia a digiuno. Quando il rapporto si inverte, anche gli effetti si invertono.

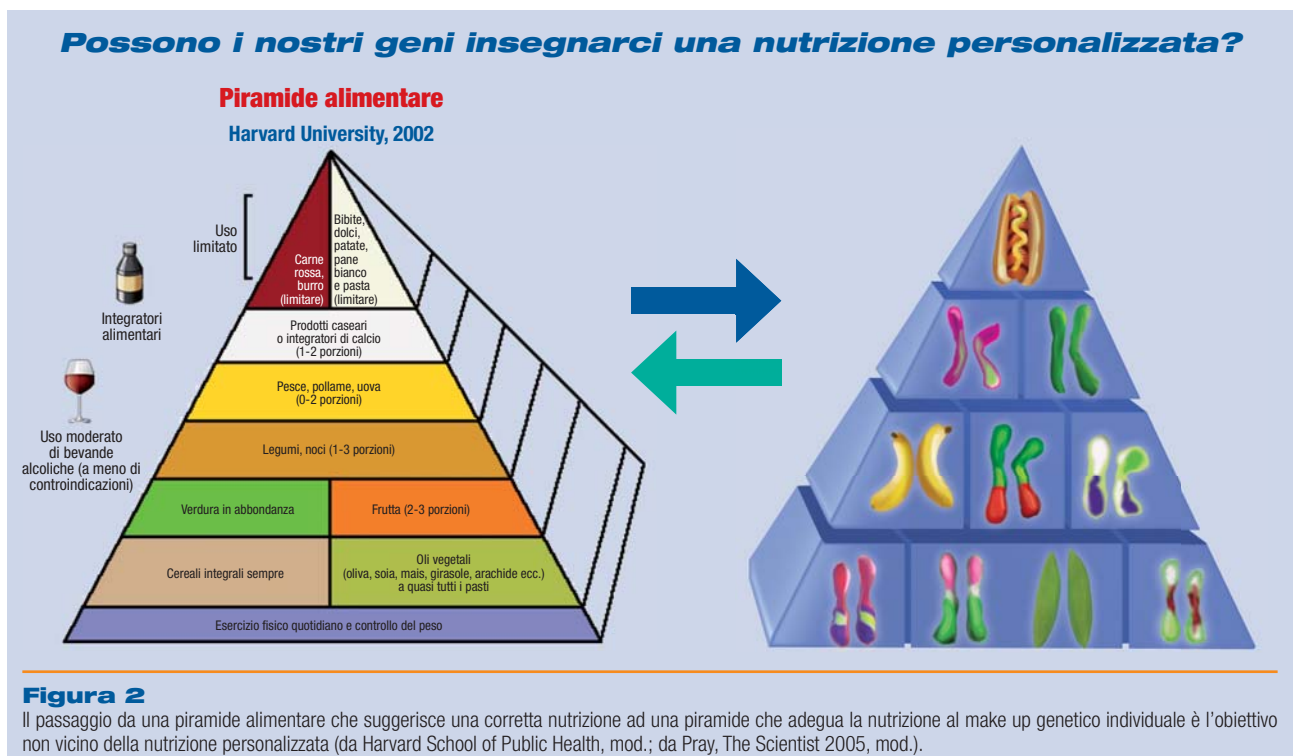
Lo stesso polimorfismo è in grado di modulare la relazione tra *intake* energetico e peso corporeo nei pazienti con diabete tipo 2; in particolare, a parità di introito energetico, i portatori del polimorfismo hanno un maggiore incremento di peso rispetto ai soggetti non portatori (Vaccaro, 2007).

Nutrigenomica e nutrigenetica non forniscono tuttavia l'intero disegno di come i vari fattori dietetici possono contribuire al fenotipo di un individuo. Altre branche si stanno sviluppando e sono destinate a dare un contributo fondamentale.

L'epigenetica chiarirà il ruolo dei cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo. In altre parole, saranno studiati i cambiamenti delle proprietà metaboliche di una cellula che sono ereditabili, ma non rappresentano un cambiamento nell'informazione genetica.

La metilazione del DNA è un importante fattore epigenetico di controllo della trascrizione e gioca un ruolo essenziale nel mantenere la funzione cellulare. La metilazione del DNA avviene di solito a livello delle citosine, specialmente se seguite da una guanosina, e i siti di metilazione tendono a localizzarsi preferibilmente laddove sono presenti polimorfismi.

Diverse componenti di alimenti bioattivi possono modulare la metilazione del DNA poiché influenzano la disponibilità di gruppi metilici (-CH3) e di conseguenza il processo biochimico di metilazione. Queste componenti includono la vitamina B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, la metionina, i



folati. Un largo numero di studi epidemiologici e clinici suggerisce che i folati della dieta sono inversamente associati con il rischio di cancro del colon retto e un'aberrante metilazione del DNA, ipometilazione globale accompagnata da specifiche regioni ipermetilate, è di frequente riscontro nei tumori. Questa ipermetilazione è stata associata a una disattivazione dei geni attivi nella soppressione del processo neoplastico. I polimorfismi possono modulare l'effetto dei folati della dieta sulla metilazione del DNA. Per esempio, il polimorfismo C667T dell'enzima metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR), che catalizza le reazioni che rendono disponibili i gruppi metilici, è associato a un minor rischio di cancro del colon, ma a un aumentato rischio di cancro della mammella.

Una volta chiarito il ruolo dell'interazione tra genetica e nutrizione diventa fondamentale conoscere i ruoli funzionali dei differenti geni e come questi interagiscono tra di loro in un network che sottende la salute e la malattia.

La transcriptomica analizza l'espressione di questi geni in un sistema biologico e in condizioni ambientali specifiche. Studiando altre sfaccettature della complessità biologica, la proteomica ha lo scopo di caratterizzare tutte le proteine che compaiono in un sistema biologico, inclusi la loro relativa abbondanza, la distribuzione, le modificazioni post-traslazionali, la funzione e l'interazione con altre molecole biologiche. Infine, ultima nata, la metabolomica, che si riferisce allo studio di prodotti cellulari di piccolo peso molecolare in risposta ai trattamenti dietetici, deve fornirci l'analisi quantitativa di tutti i metaboliti che sono presenti in un sistema biologico.

Transcriptomica, proteomica, metabolomica, tuttavia, non rappresentano ancora procedure standardizzate e continuano a confrontarsi con problemi tecnici quali la preparazione del campione, la sensibilità analitica e la mancanza di metodi statistici adeguati. Superati questi problemi il potenziale beneficio di queste tecnologie sarà indiscutibile allo scopo di definire la caratterizzazione fenotipica dello stato di salute e di malattia.

## Conclusioni

Quale sarà la possibilità di utilizzare le conoscenze che derivano dalla genetica della nutrizione nel tempo?

Il passaggio da una piramide alimentare, che suggerisce una corretta nutrizione, a una piramide che adegua la nutrizione al *make-up* genetico individuale non è vicino (Fig. 2). Elliot e Johnson (2007) ritengono che nel giro di 5-10 anni avremo una dettagliata conoscenza dei meccanismi molecolari che controllano il bilancio energetico, ma solo tra 15-20 anni potremo conoscere le conseguenze metaboliche molecolari prodotte dall'incapacità di mantenere un appropriato bilancio energetico.

Queste conoscenze potranno porre le basi individuali che determinano l'obesità e le sue complicanze metaboliche e cardiovascolari. Solo tra 25 anni saremo in grado di implementare strategie individuali tali da consentire la riduzione dell'incidenza delle malattie legate a errori nutrizionali. Queste conoscenze, tuttavia, per essere applicate dovranno essere completate da una rigorosa caratterizzazione fenotipica-molecolare dei pazienti oggetto degli interventi nutrizionali.

Questi tempi lunghi dipendono sostanzialmente dall'enorme complessità del "sistema uomo" e dalle sue numerose variazioni genetiche individuali. Questo comporta problemi ancora non risolti nel disegno degli studi e nella messa a punto di nuovi test

statistici necessari alla comprensione della complessa interazione tra genetica, epigenetica e fattori ambientali.

La completa utilizzazione della genetica nutrizionale pone anche problemi etici. La nutrizione personalizzata deve essere impiegata con lo scopo di contribuire alla buona salute dell'individuo con indicazioni in linea con i suoi valori culturali. Si dovrà porre particolare attenzione alla solidità delle conoscenze che vengono applicate, alle modalità necessarie per implementare la consulenza genetico-nutrizionale, alla commercializzazione diretta produttore-paziente di kit per la raccolta di materiale genetico e alla commercializzazione di specifici prodotti nutrizionali. Infine, bisognerà adoperarsi affinché l'eventuale potenziale utilità della genetica nutrizionale sia estendibile a tutti gli individui senza alcun tipo di restrizione.

## Bibliografia di riferimento

- Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. *Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century*. Am J Clin Nutr 2005;81:341-54.
- Davidson LA, Nguyen DV, Hokanson RM, Callaway ES, Isett RB, Turner ND, et al. *Chemopreventive n-3 polyunsaturated fatty acids reprogram genetic signatures during colon cancer initiation and progression in the rat*. Cancer Res 2004;64:6797-804.
- Davis CD, Uthus EO. *DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions*. Exp Biol Med (Maywood) 2004;229:988-95.
- Elliott RM, Johnson IT. *Nutrigenomic approaches for obesity research*. Obes Rev 2007;8(Suppl.1):77-81.
- German JB, Bauman DE, Burrin DG, Failla ML, Freake HC, King JC, et al. *Metabolomics in the opening decade of the 21st century: building the roads to individualized health*. J Nutr 2004;134:2729-32.
- Gorman U. *Ethical issues raised by personalized nutrition based on genetic information*. Genes & Nutrition 2006;1:13-22.
- Kaput J. *Nutrigenomics-2006 update*. Clin Chem Lab Med 2007;45:279-87.
- Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, et al. *Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus*. Diabetes 2001;50:686-9.
- McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB, et al. *Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance*. Am J Clin Nutr 2002;76:1261-71.
- Milner JA. *Molecular targets for bioactive food components*. J Nutr 2004;134:S2492-8.
- Mutch DM, Wahli W, Williamson G. *Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition*. FASEB J 2005;19:1602-16.
- Ordovas JM, Mooser V. *Nutrigenomics and nutrigenetics*. Curr Opin Lipidol 2004;15:101-8.
- Ordovas JM. *Nutritional genomic testing*. Clinical laboratory news. [http://www.aacc.org/AACC/publications/cln/2007/april/series\\_0407.htm](http://www.aacc.org/AACC/publications/cln/2007/april/series_0407.htm)
- Patsouris D, Reddy JK, Muller M, Kersten S. *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the effects of high-fat diet on hepatic gene expression*. Endocrinology 2006;147:1508-16.
- Trujillo E, Davis C, Milner J. *Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics*. J Am Diet Assoc 2006;106:403-13.
- Vaccaro O, Lapice E, Monticelli A, Giacchetti M, Castaldo I, Galasso R, et al. *Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2007;30:1156-61.
- Waterland RA, Garza C. *Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease*. Am J Clin Nutr 1999;69:179-97.
- Zeisel SH. *Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline*. Am J Clin Nutr 2007;86:542-8.