

### **Screening di polimorfismi genetici associati al metabolismo dei nutrienti**

Le scoperte più recenti sul genoma umano ci forniscono gli strumenti e le basi per comprendere i meccanismi molecolari attraverso i quali singoli geni, o loro combinazioni, rispondono ai cambiamenti nella dieta e nello stile di vita (esposizione al fumo di sigaretta, consumo di alcol ecc.), rendendo un individuo particolarmente sensibile a contrarre un certo tipo di patologia e di far luce sui meccanismi tramite i quali la dieta, influenzando l'espressione genica, può esercitare un effetto protettivo. In definitiva le potenzialità offerte da questo nuovo approccio ci introducono in una nuova era della scienza della nutrizione, la **nutrigenetica**.

La **nutrigenetica** riguarda l'identificazione delle variazioni genetiche nell'uomo che causano differenze nella risposta fenotipica alle molecole introdotte con la dieta, con l'obiettivo di valutare i rischi e i benefici per l'individuo di determinate componenti della dieta. In termini pratici, con la nutrigenetica è possibile sviluppare una nutrizione personalizzata alla costituzione genetica dell'individuo, tenendo conto della variabilità dei geni coinvolti nel metabolismo del nutriente e del suo bersaglio.

La nutrigenetica può avvalersi di potenti strumenti in grado di fornire informazioni specifiche, individuali e precoci, rispetto ai tradizionali sistemi diagnostici, sul ruolo preventivo svolto dai nutrienti. Sono state messe a punto tecniche bio-molecolari per caratterizzare i geni e chiarire le interazioni tra questi e i nutrienti.

Le basi concettuali di questa nuova branca possono essere riassunte nei seguenti punti:

- i composti introdotti con la dieta possono esercitare a livello del genoma umano effetti diretti o indiretti, alterando l'espressione e/o la struttura dei geni;
- la dieta può rappresentare un fattore di rischio o uno strumento di prevenzione per le patologie degenerative;
- il grado in cui la dieta può influenzare il bilancio salute/malattia dipende dal corredo genetico di ciascun individuo;
- un intervento nutrizionale basato sulla conoscenza del genotipo e dello stato di nutrizione dell'individuo può essere usato per prevenire o curare le patologie.

### **La medicina predittiva**

Il progetto genoma umano ha consegnato alla comunità scientifica internazionale una sequenza genetica di tre miliardi di paia di basi condivisa al 99,9% da tutti gli individui. Le differenze fra individui sono costituite per la maggior parte da polimorfismi nucleotidici, ovvero cambiamenti di una singola base nel DNA.

In campo medico, le nuove conoscenze sul Genoma Umano hanno permesso il consolidarsi di una nuova dimensione molecolare della medicina, in particolare di un settore definito come "Medicina Predittiva", ovvero una medicina, che basandosi sulle informazioni ricavabili dalla costituzione genetica di un individuo, possa anticipare una stima del rischio di quest'ultimo di sviluppare una determinata patologia durante il corso della vita.

L'interesse per la componente genetica della suscettibilità a malattie complesse sta assumendo

sempre più importanza nella medicina moderna, in quanto si sta mettendo in evidenza il ruolo di alcuni polimorfismi genetici relativamente comuni, ma che se associati tra loro e combinati con specifiche componenti ambientali, possono elevare notevolmente il rischio di sviluppare patologie diffuse nella società industriale.

### **La nutrizione personalizzata**

Con la nutrigenetica, il concetto di medicina «personalizzata» viene esteso all'area della nutrizione. La variabilità genetica individuale, determinando come i nutrienti vengono assimilati, metabolizzati, accumulati e in fine escreti, è alla base della peculiarità di ciascuno nel rispondere alle molecole introdotte nell'organismo e, in generale, agli stili alimentari e di vita.

Senza dubbio però la più affascinante delle opportunità che si aprono nel campo della nutrigenetica è lo sviluppo, partendo dalle differenze genetiche individuali, di una «nutrizione personalizzata», allo scopo di ottenere una effettiva terapia dietetica «salutare» in grado di prevenire o ritardare l'insorgenza di patologie correlate all'alimentazione, per singoli individui o per particolari sottogruppi.

### **Interazione gene-dieta**

Il concetto che le conoscenze sulle richieste nutrizionali, lo stato di nutrizione e il genotipo di un individuo o di un sottogruppo di popolazione possano essere usate per la prevenzione e la cura di alcune patologie risulta di facile e immediata comprensione per quanto riguarda situazioni come le carenze nutrizionali, ma certamente meno ovvio per un gruppo di circa 50 malattie genetiche umane causate dalla presenza di varianti in geni che codificano per enzimi coinvolti in specifiche vie metaboliche. Ciascuno dei nostri geni possiede circa 10 differenze nel suo «codice» rispetto al «gene standard», queste deviazioni vengono chiamate «polimorfismi» (SNPs= single gene polymorphisms) e le varianti che ne conseguono «alleli». E' ovvio che, vista la relativa alta frequenza con cui tali mutazioni ricorrono nel genoma, non tutti i polimorfismi causano gravi implicazioni per la salute, la maggior parte di essi esibisce invece solo un lieve effetto sulla funzionalità della proteina per cui codifica. Le differenze individuali che ne risultano possono spiegare perché non tutti reagiamo in modo identico alle varie sollecitazioni e la nutrigenomica descrive appunto i cambiamenti nell'espressione genica in seguito a uno specifico intervento nutrizionale. Le molecole che introduciamo con la dieta possono modulare aspetti specifici della fisiologia cellulare, agendo da ligandi per i recettori dei fattori di trascrizione, alterando le concentrazioni di substrati e metaboliti e, tramite interazioni a livello degli acidi nucleici, influenzando specifiche vie di traduzione del segnale.

### **Il test genetico**

Il test si basa sull'analisi di 50 polimorfismi genetici, localizzati su 36 geni, che esercitano un importante ruolo nei processi di detossificazione, nel processo infiammatorio, nell'attività antiossidante, nella sensibilità all'insulina, nello stato di salute del cuore e delle ossa.

## Elenco dei geni investigati e delle varianti genetiche studiate

Gene analizzato	Varianti genetiche studiate	Ruolo del gene nell'insorgenza delle patologie cardiovascolari
APOA1	-75 G>A	METABOLISMO DEI LIPIDI
Apo B	R3500Q	
APOC3	C3175G	
	T3206G	
APO E	Cys112Arg	
	Arg158Cys	
CETP	G279A	
	G1533A	
GJA4 (CX37)	Pro319Ser	
HMGCR	-911 C-A	
LPL	C1595G	
MMP3	-1171 5A>6A	
NOS3	-786 T>C	
	Glu298Asp	
	VNTR introne 4	
PON1	Gln192Arg	
SREBF2	Gly595Ala	
ADRA2B	Ins>Del Codon 299	METABOLISMO E OBESITA'
ADRB1	Gly389Arg	
ADRB2	Gly16Arg	
	Gln27Glu	
ADRB3	Trp64Arg	
NPY	Leu7Pro	
PPARG	Pro12Ala	METABOLISMO DELL'OMOCISTEINA
CBS	C699T	
	T1080C	
MTHFR	C677T	
	A1298C	
MTR	A2756G	
MTRR	A66G	RISPOSTA INFIAMMATORIA
ACT	-51 G-T	
IL-1B	-511 C-T	
IL-6	G-634C	
	G-174C	
IL-10	G-1082°	
TNF $\alpha$	-308 G-A	ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE E DETOSSIFICAZIONE
MnSOD	C(-28)T	
	T175C	
SOD3	C760G	
GSTP1	I105V	
	A114V	
GSTM1	delezione del gene	
GSTT1	delezione del gene	METABOLISMO OSSEO E OSTEOPOROSI
VDR	<i>Fok1</i> (ATG → $\mathcal{R}$ ACG codon 1)	
	<i>BsmI</i> (A-G introne 8)	
	<i>TaqI</i> (T-C esone 9)	
COLIA1	Intr. 1 2046 G-T	
CTR	Pro463Leu	
ESR1	<i>PvuII</i> (IVS1-397 T/C)	
	<i>XbaI</i> (IVS1-351 A/G)	