



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI URBINO
CARLO BO

Prof. Elena Piatti

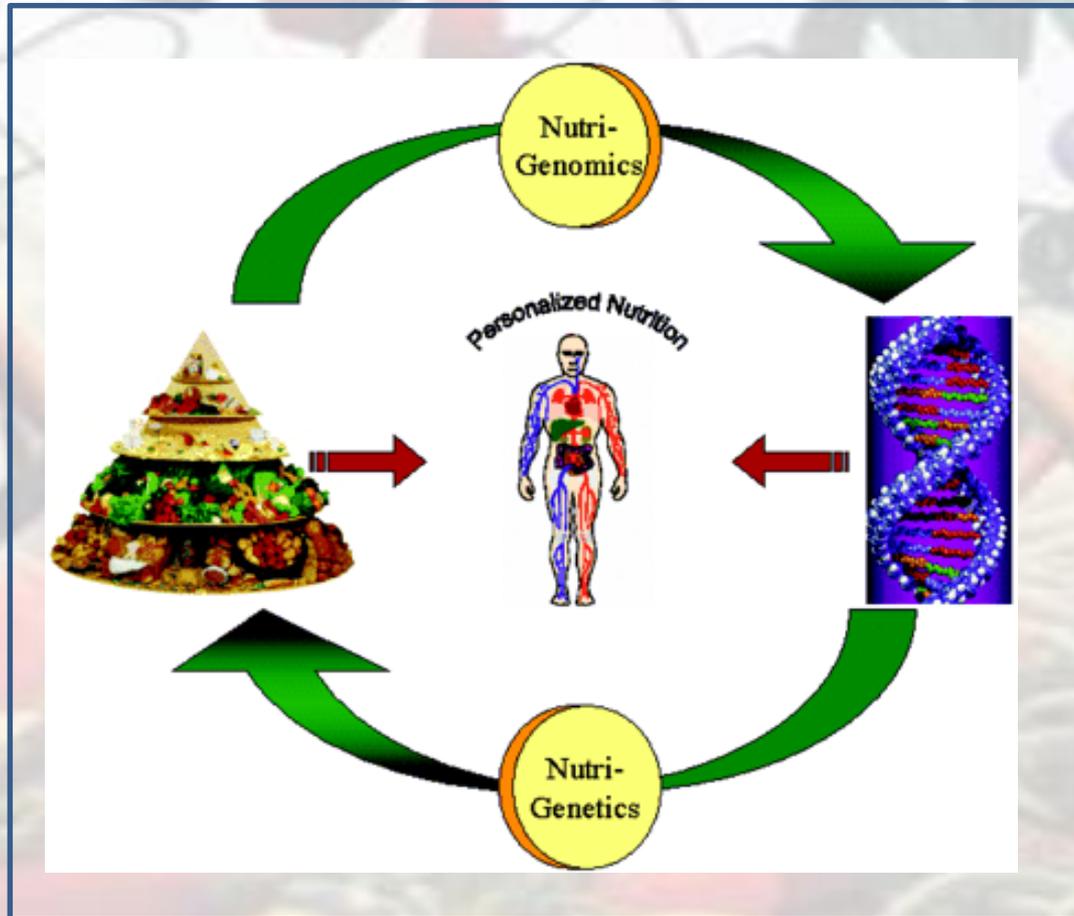
INTERAZIONE DIETA-GENOMA

Fano, 17 dicembre 2016



L'uomo è il risultato dell'interazione fra il progetto iscritto nel suo patrimonio genetico e i composti bioattivi introdotti con gli alimenti

La **nutrigenomica o genomica nutrizionale** studia le basi molecolari dell'interazione tra componenti del cibo, genoma e metabolismo

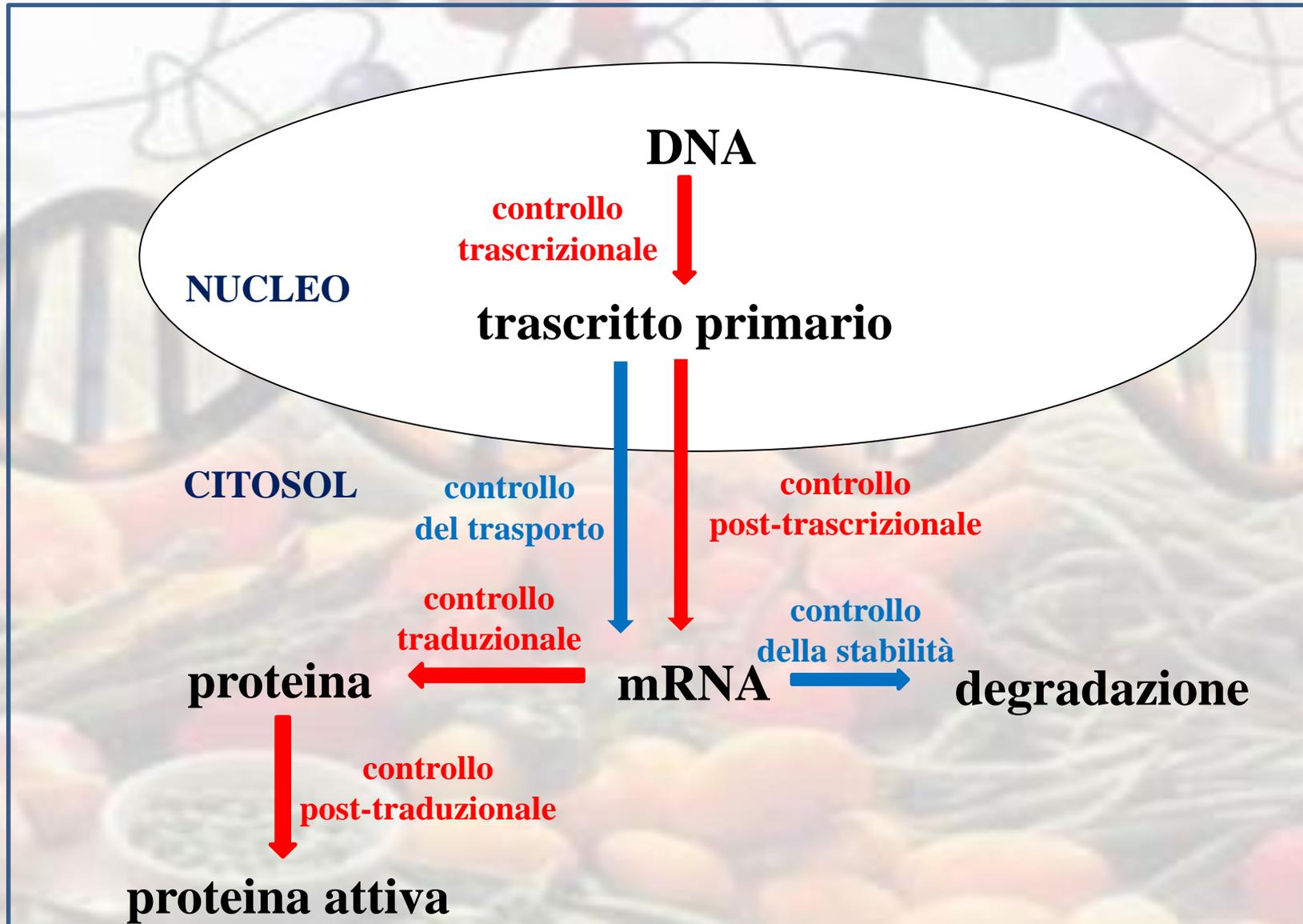


La **nutrigenetica o genetica nutrizionale** studia come il codice genetico influenza il modo in cui l'organismo reagisce ai componenti alimentari

The image is a composite graphic. At the top, there is a 3D model of a protein structure, showing a red ribbon and a grey ribbon, with several blue spheres representing atoms. Below this, a large, semi-transparent DNA double helix is centered horizontally. At the bottom, there is a collection of fresh produce, including red and yellow tomatoes, green leafy vegetables, and a small white bowl filled with dark seeds or beans. The entire scene is set against a light, hazy background.

NUTRIGENOMICA

I componenti degli alimenti controllano direttamente o indirettamente l'espressione genica



1. Controllo trascrizionale

La trascrizione è il processo mediante il quale le informazioni contenute nel DNA vengono trascritte in una molecola complementare di RNA.

Tale controllo si attua attraverso fattori di trascrizione:

- **proteine di regolazione che si legano al DNA**
- **sequenze di regolazione situate sul DNA**

ESEMPIO

Regolazione della sintesi delle proteine di trasporto degli acidi grassi

PPAR α (recettore alfa attivato dal proliferatore dei perossisomi), proteina di regolazione, si lega sulla sequenza di regolazione situata sul DNA del *gene* codificante la proteina di trasporto degli acidi grassi.

PPAR α viene attivata dagli acidi grassi alimentari

Gli *acidi grassi insaturi* attivano maggiormente PPAR α , che stimola la sintesi di proteine di trasporto di acidi grassi, aumentando la velocità di *rimozione* di questi ultimi dai siti di deposito epatici e cardiaci.

Viceversa, gli *acidi grassi saturi*, attivatori minori di PPAR α , riducono la sintesi delle proteine di trasporto, favorendo l'accumulo di acidi grassi.

ESEMPIO

Regolazione della sintesi delle metallotioneine

Le metallotioneine sono proteine con funzione di:

- legare metallici tossici (Cd^{2+} e Hg^{2+}) costituendo la difesa più rapida ed efficace che gli organismi attivano per esposizione indesiderata a tali metalli
- mantenere l'omeostasi cellulare di metalli essenziali (Zn^{+} e Cu^{2+})

I metalli regolano l'espressione genica delle MT

Il metallo induttore si lega a proteine di regolazione e tale complesso riconosce la sequenza di DNA, presente sul *gene* che codifica le metallothioneine e ne attiva la sintesi.

Utilizzare fattori inducenti le metallothioneine, per esempio attraverso l'integrazione di zinco, è di grande importanza ai fini di un programma di detossicazione efficace e completo

2. Controllo post-trascrizionale

Editing (modifica) di mRNA

L'editing è l'insieme dei processi cellulari che portano ad una modificazione chimica della sequenza di un mRNA trascritto, con il risultato della produzione di una varietà di proteine da un unico gene.

ESEMPIO

Editing di mRNA del gene di Apo-B

L'apolipoproteina-B100 (**Apo-B100**), prodotta nel fegato, è necessaria per **la sintesi di VLDL** (trasporto di trigliceridi endogeni).

Nell'intestino tenue avviene una correzione (editing) che causa l'arresto prematuro della sintesi della proteina con produzione di una forma tronca, **Apo-B48** necessaria per **la sintesi dei chilomicroni** (trasporto di trigliceridi esogeni).

Apo-B100 è la componente proteica anche delle LDL per il trasporto di colesterolo ai tessuti e, poiché l'interazione tra LDL e recettore avviene attraverso Apo-B100, è anche responsabile della regolazione dei livelli di colesterolo-LDL.

Una dieta ricca di grassi saturi e zuccheri semplici fa aumentare i livelli di Apo-B100. Elevati livelli di Apo-B100 sono un indice di aterosclerosi, tanto da rappresentare un indicatore di rischio cardiovascolare migliore del colesterolo-LDL.

The background is a composite image. At the top, there is a 3D ribbon diagram of a protein structure with various colored segments (red, green, blue) and loops. Below this, a large, semi-transparent DNA double helix is visible. At the bottom, there is a bowl of lentils and other food items, including what looks like corn and tomatoes, all rendered in a semi-transparent style.

3. Controllo traduzionale e post-traduzionale

ESEMPIO

Regolazione del deficit/sovraccarico di Fe

Fattori di trascrizione sono:

1. Iron Regulatory Protein (**IRP** o aconitasi), proteina che risponde alla concentrazione di ferro
2. Iron Responsive Element (**IRE**), sequenza di mRNA (di Ferritina e Recettore di Transferrina) a cui si lega IRP

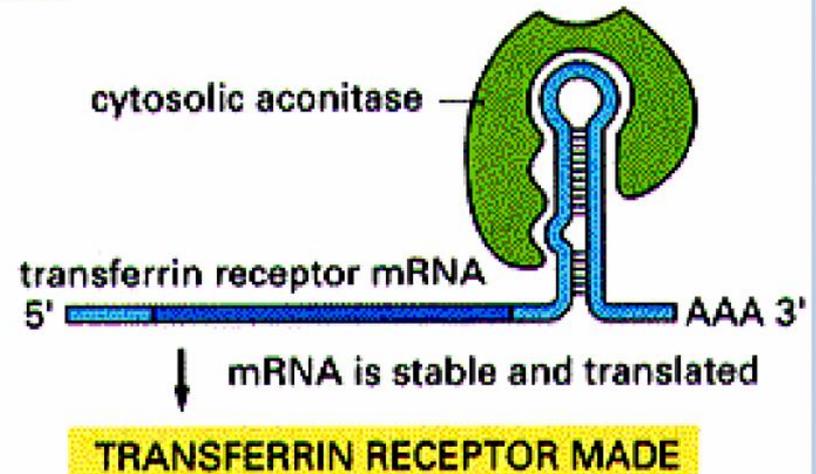
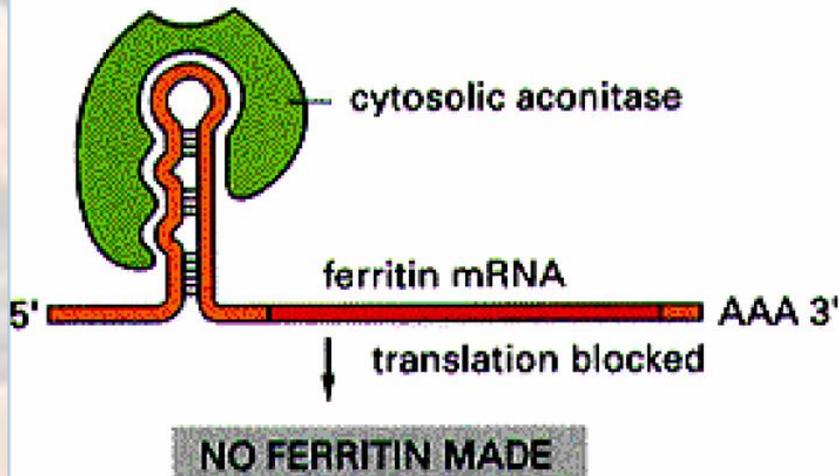
Effetto del deficit di Fe

Gene della ferritina (Ft)

- IRP destabilizza mRNA di Ft
- Blocco della sintesi di Ft
- Aumento di assorbimento intestinale di Fe

Gene del recettore di Tf

- IRP stabilizza mRNA
- Aumento di espressione del recettore di Tf
- Aumento dell'internalizzazione di Fe



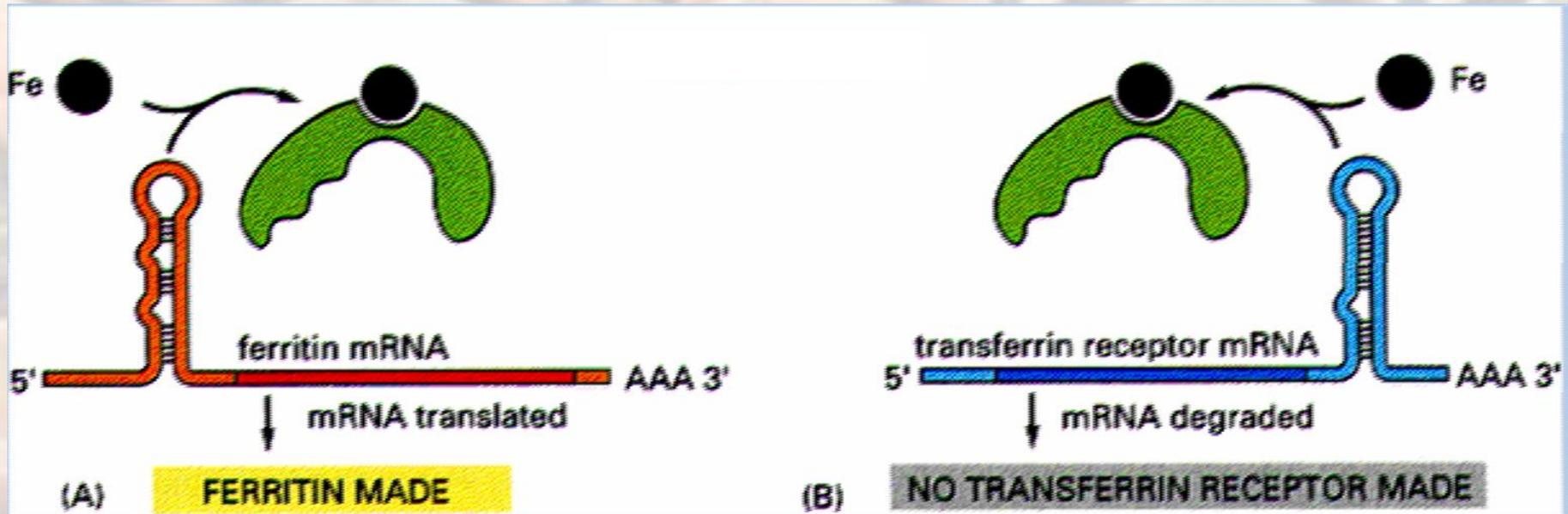
Effetto del sovraccarico di Fe

Gene della ferritina (Ft)

- IRP stabilizza mRNA di Ft
- Stimolazione della sintesi di Ft
- Diminuzione dell'assorbimento intestinale di Fe

Gene del recettore di Tf

- IRP destabilizza mRNA
- Diminuzione di espressione del recettore di Tf
- Diminuzione della internalizzazione di Fe



Influenza della dieta sull'espressione di geni aberranti

Geni aberranti: geni espressi in modo inappropriato o al momento sbagliato

Favismo: deficit di G6PD ed instabilità di GSH

In soggetti predisposti, il deficit dell'enzima G6PD provoca un'emolisi acuta.

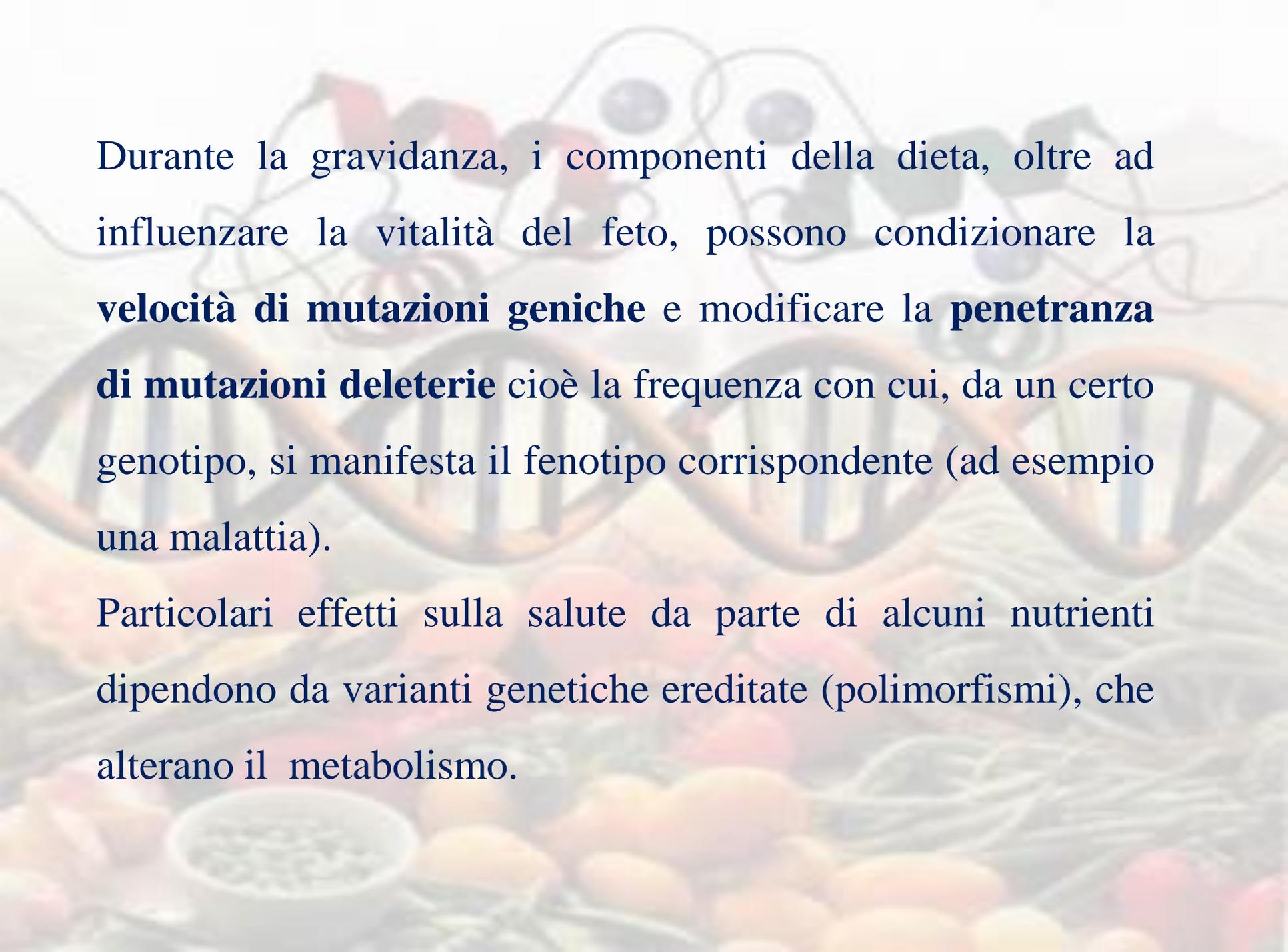
Individui carenti di G6PD possono non accorgersene qualora nell'arco della vita non facciano uso di fave.

Diabete Mellito Non Insulino-Dipendente (NIDDM)

In alcune popolazioni esiste una predisposizione genetica a NIDDM che si manifesta quando vengono consumate diete ricche di carboidrati per lunghi periodi.



NUTRIGENETICA



Durante la gravidanza, i componenti della dieta, oltre ad influenzare la vitalità del feto, possono condizionare la **velocità di mutazioni geniche** e modificare la **penetranza di mutazioni deleterie** cioè la frequenza con cui, da un certo genotipo, si manifesta il fenotipo corrispondente (ad esempio una malattia).

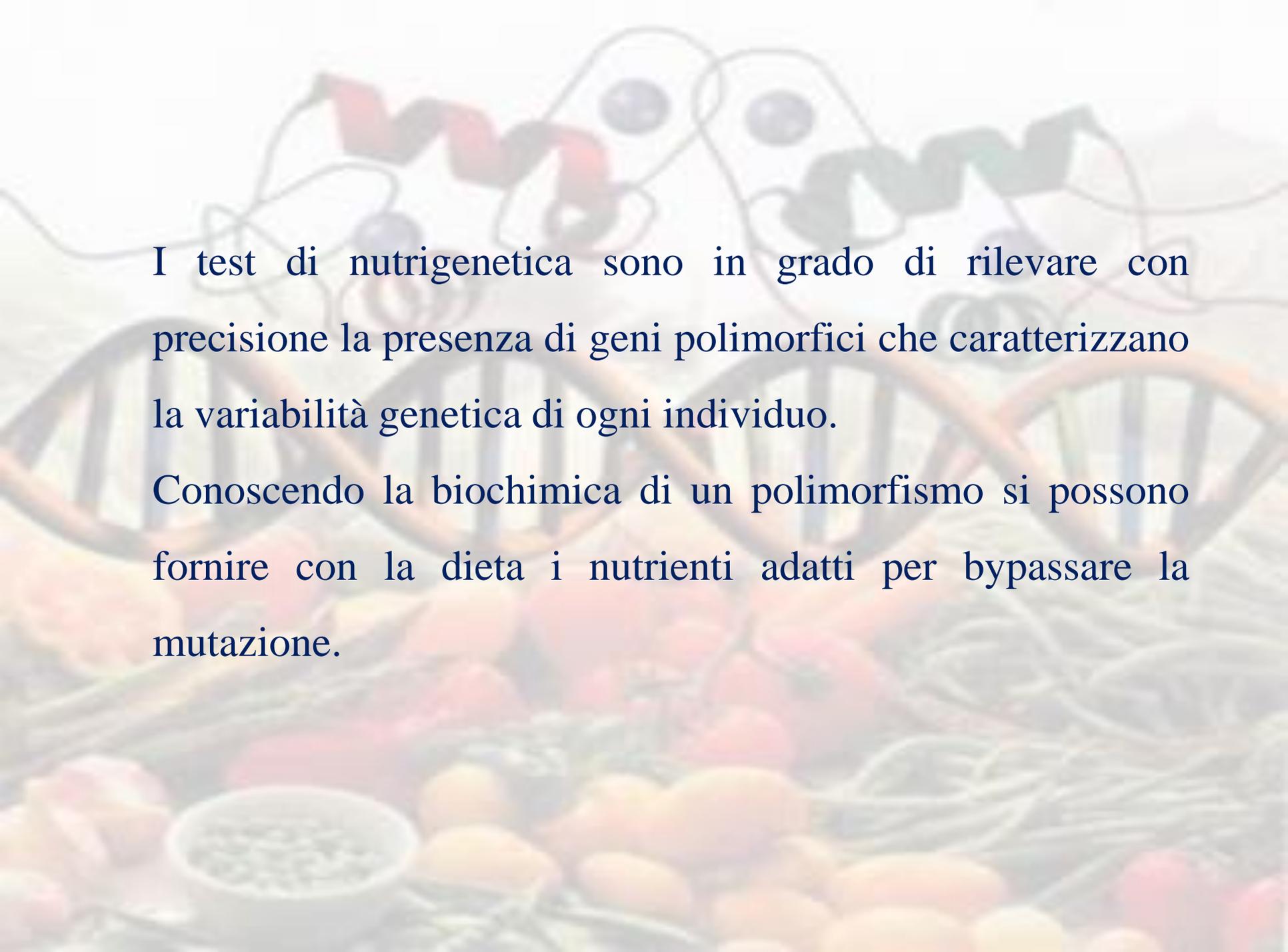
Particolari effetti sulla salute da parte di alcuni nutrienti dipendono da varianti genetiche ereditate (polimorfismi), che alterano il metabolismo.

Polimorfismi genetici

Consideriamo un singolo tratto di DNA non eccessivamente lungo preso dal genoma di un campione limitato di individui.

Si possiamo distinguere tre possibilità:

1. le sequenze di tutti gli individui sono identiche (locus monomorfo).
2. in un piccolo numero dei cromosomi si identifica una sequenza diversa (variante rara).
3. se si trova una variante più frequente ($>1\%$), si parla di **polimorfismo genetico**.



I test di nutrigenetica sono in grado di rilevare con precisione la presenza di geni polimorfici che caratterizzano la variabilità genetica di ogni individuo.

Conoscendo la biochimica di un polimorfismo si possono fornire con la dieta i nutrienti adatti per bypassare la mutazione.

Intolleranza al lattosio

Nell'uomo il gene per la lattasi viene silenziato subito dopo lo svezzamento.

Nel gene della lattasi sono stati individuati due polimorfismi responsabili della persistenza enzimatica, che costituiscono un vantaggio grazie al quale chi li possiede mantiene attivo il gene della lattasi riuscendo ad assimilare il lattosio anche in età adulta.

Purtroppo solo un'esigua parte della popolazione è portatrice di tali polimorfismi; la maggior parte degli individui, infatti, risulta intollerante al lattosio continuando inconsapevolmente ad assumerlo con conseguenze spesso gravose sulla salute.

Galattosemia

La galattosemia è una rara malattia ereditaria che può avere effetti devastanti a carico di fegato, occhi, cervello e reni, se non diagnosticata in tempo. E' causata da elevati livelli di galattosio nel sangue, per carenza di enzimi del metabolismo del galattosio, tra cui l'enzima GALT (galattosio-1-fosfato uridiltransferasi).

Responsabili della malattia sono le circa 120 mutazioni finora scoperte a carico del 'gene' GALT.

Grazie a un'alimentazione priva e/o a ridotto contenuto di galattosio è possibile prevenire e/o ridurre gli effetti negativi sull'individuo.

Fenilchetonuria

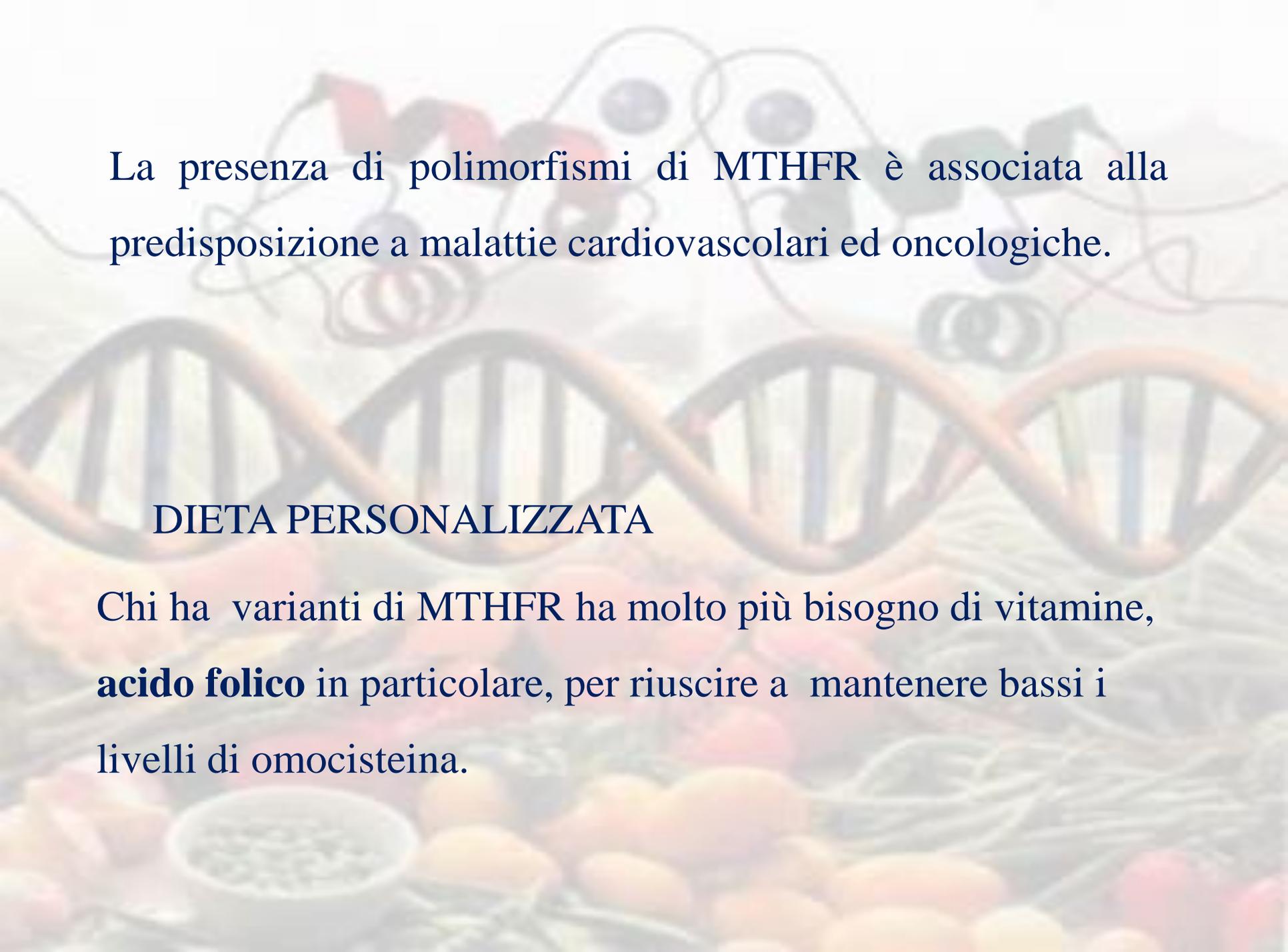
La fenilchetonuria è una malattia metabolica ereditaria ‘potenzialmente grave’ caratterizzata da ritardo mentale irreversibile e/o altre alterazioni del sistema nervoso.

Le circa 400 mutazioni finora scoperte a carico del ‘gene’ PAH (Phenyl Alanine Hydroxylase) causano una carenza di attività della fenilalanina-idrossilasi.

Questo ridotto funzionamento può essere in parte compensato da un’adeguata alimentazione, con alimenti privi o a ridotto contenuto di fenilalanina oppure alimenti ricchi di tirosina.

Polimorfismo di MTHFR

L'acido folico interviene nella formazione di metionina da omocisteina.
L'enzima è una metiltrasferasi e donatore del gruppo metilico è il **metiltetraidrofolato** che si forma per azione della **MTHFR** (metiltetraidrofolato reduttasi).



La presenza di polimorfismi di MTHFR è associata alla predisposizione a malattie cardiovascolari ed oncologiche.

DIETA PERSONALIZZATA

Chi ha varianti di MTHFR ha molto più bisogno di vitamine, **acido folico** in particolare, per riuscire a mantenere bassi i livelli di omocisteina.

ENZIMI ANTIOSSIDANTI

The background of the slide is a composite image. At the top, there is a 3D molecular model of a protein, showing a complex chain of atoms and bonds. Below this, a large DNA double helix is visible, rendered in a dark brown color. At the bottom of the image, there is a bowl filled with various fruits, including what appears to be grapes and other berries, suggesting a connection between diet and health.

Glutathione S-transferasi

Superossido dismutasi

Catalasi

Glutathione Perossidasi

Glutathione S-transferasi

Glutathione S-transferasi (GST) sono enzimi detossificanti perché coniugano le molecole tossiche con il glutathione. Esistono numerosi polimorfismi di GST associati a patologie provocate da agenti ossidanti.

DIETA PERSONALIZZATA

Il rischio di insorgenza di tali patologie diminuisce con una maggiore introduzione di cibi ricchi di antiossidanti.

Polimorfismi di IL-6

IL-6 è una citochina ad azione pro-infiammatoria.

Il suo gene ha vari polimorfismi che rappresentano un fattore di rischio per l'infarto.

DIETA PERSONALIZZATA

A soggetti portatori di queste varianti sono consigliati alimenti o integratori ricchi di omega-3.

Polimorfismi di apolipoproteina-E (Apo-E)

I polimorfismi di Apo-E (E2, E3, E4) sono responsabili della variabilità inter-individuale dell'ipercolesterolemia.

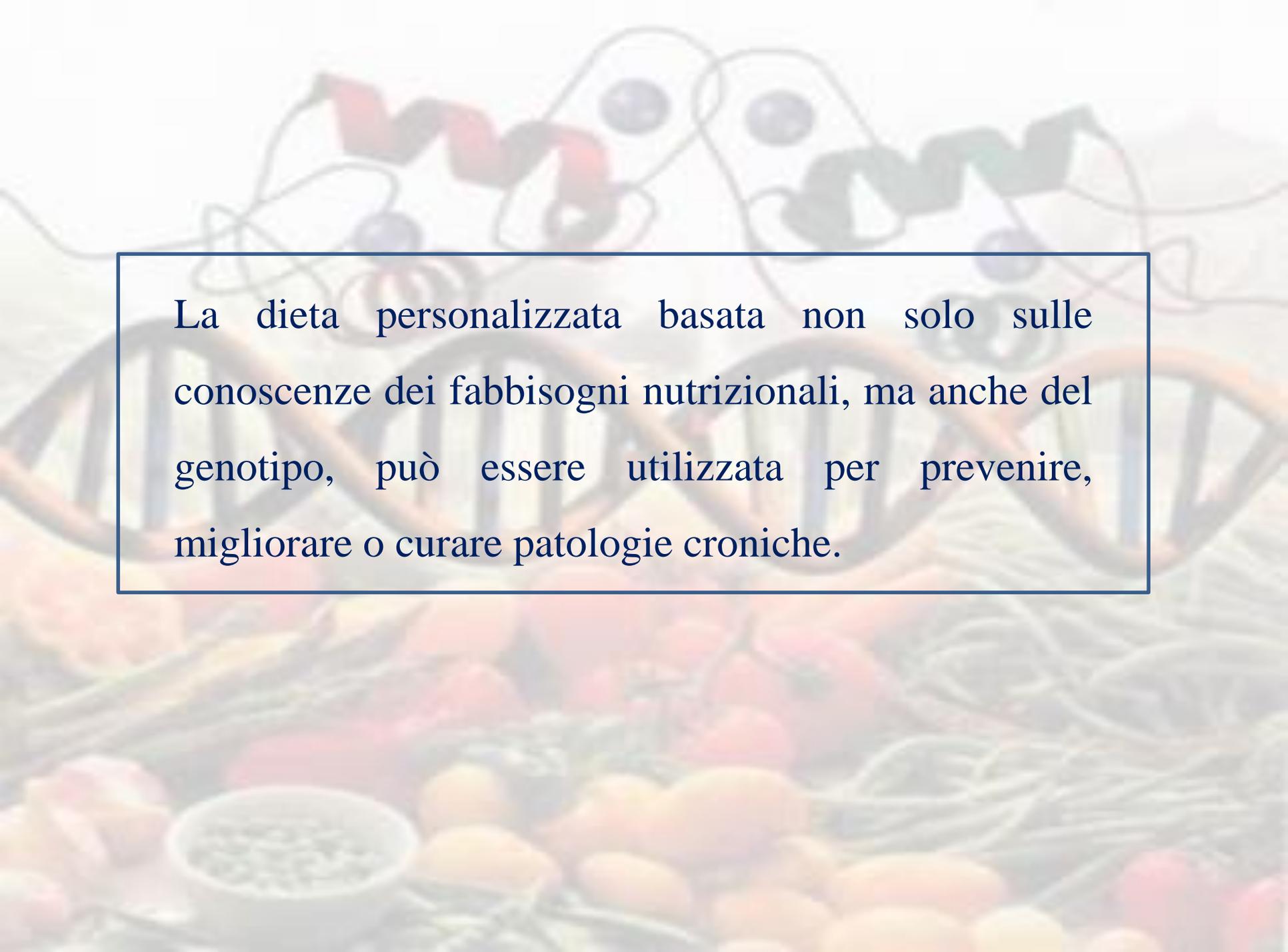
E2 è associata a bassi livelli di colesterolo-LDL e alti livelli di colesterolo-HDL, rispetto a E3 ed E4.

E4 è associata ad un rischio cardiovascolare maggiore

A seconda della variante, gli acidi grassi saturi (e l'alcol) sono in grado di modificare i livelli di colesterolo, influenzando il rischio cardiovascolare.

Se l'apporto di acidi grassi saturi è inferiore al 10% delle calorie totali, non ci sono variazioni nel rischio cardiovascolare tra le tre varianti.

Quando l'apporto di acidi grassi saturi supera il 10% delle calorie totali, il rischio cardiovascolare aumenta enormemente per i portatori della variante E4, in misura minore per quelli con variante E3 e minimamente per quelli con variante E2.



La dieta personalizzata basata non solo sulle conoscenze dei fabbisogni nutrizionali, ma anche del genotipo, può essere utilizzata per prevenire, migliorare o curare patologie croniche.