



DISVA
Dipartimento di Scienze
della Vita e dell'Ambiente

Corso di Laurea in Scienze Biologiche

Nutrigenetics: useful tool for the future's diet

Nutrigenetica: strumento utile per la dieta del futuro

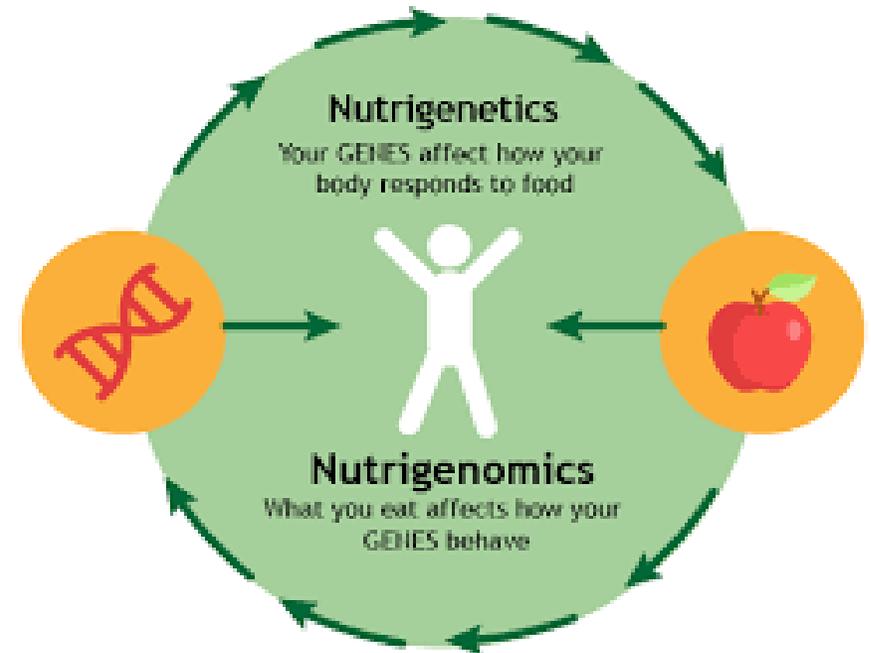
Tesi di laurea di:
Edoardo Penna

Sessione: Luglio 2024

Docente referente:
Prof.ssa Tiziana Bacchetti

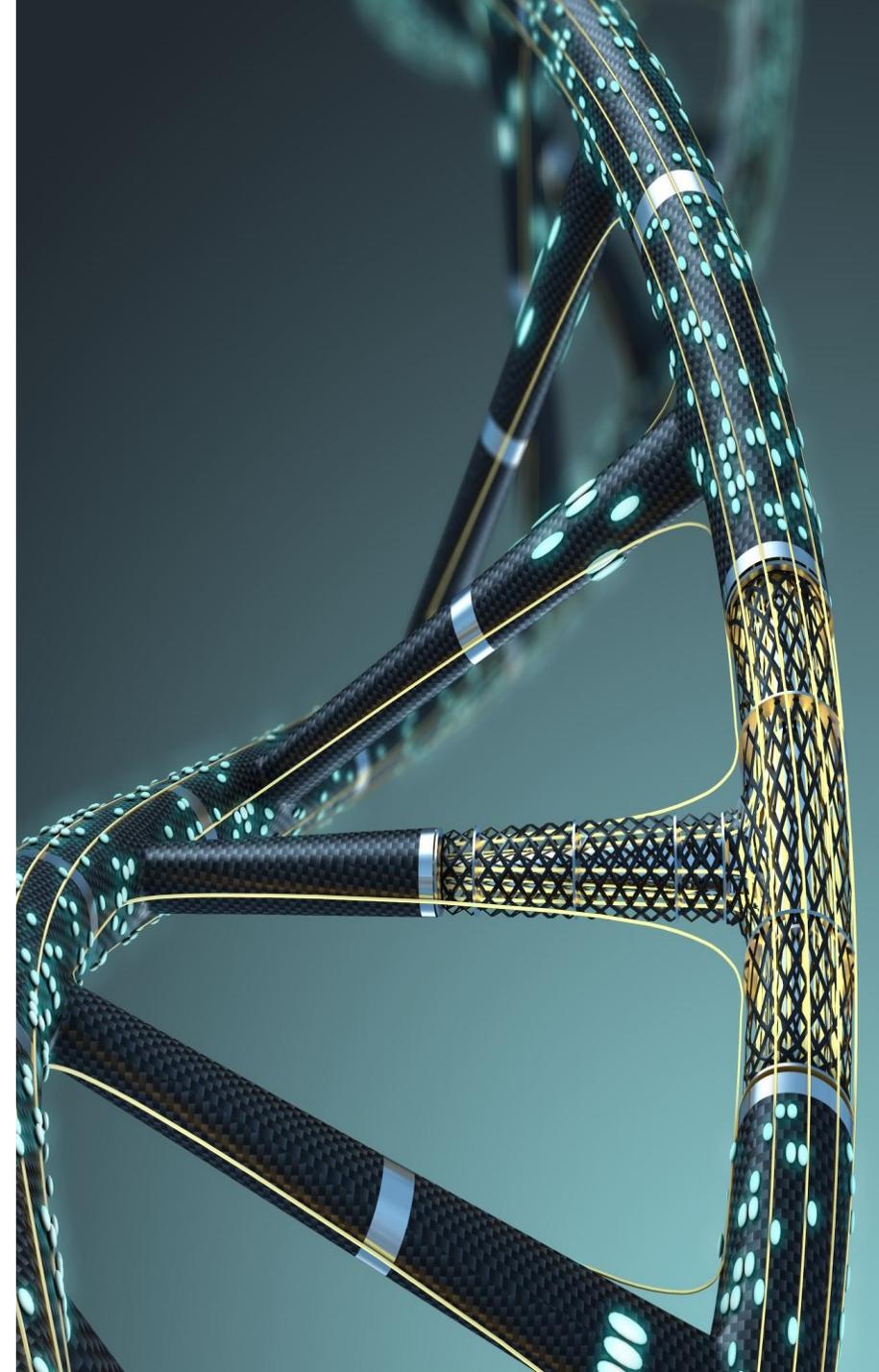
INTRODUZIONE: Nutrigenomica e Nutrigenetica

- La Nutrigenomica studia l'impatto sul nostro genoma esercitato dalle diverse molecole (macronutrienti, micronutrienti e composti bioattivi) introdotti con la dieta: ognuno di essi, infatti, è in grado di influenzare l'attività di alcuni geni e, di conseguenza, anche l'attività delle cellule da questi regolate.
- La Nutrigenetica, invece, si occupa di spiegare l'intricata correlazione tra il genoma di un individuo e la sua risposta metabolica all'alimentazione.



Cos'è un SNP?

- Al cuore della nutrigenetica si colloca l'SNP (polimorfismo a singolo nucleotide), la più comune forma di variazione genetica tra gli individui.
- Gli SNPs comportano la sostituzione di un nucleotide in una specifica posizione della sequenza nucleotidica presente almeno nell'1% della popolazione mondiale.
- Sebbene la maggior parte degli SNPs non abbiano nessun impatto per la salute, alcuni possono influire sulla funzionalità delle proteine, enzimi ed altre molecole coinvolte nell'omeostasi dell'organismo.



Alcuni geni conosciuti per ospitare SNPs che influenzano il metabolismo dei lipidi e carboidrati:

rs11591147	PCSK9	Decreased LDL-cholesterol	G/T	wt/mt
		Typical	G/G	wt/wt
rs72646508	PCSK9	Decreased LDL	T/T	mt/mt
		Typical	C/C	wt/wt
		Increased LDL	G/G	mt/mt
rs505151 E670G	PCSK9	Increased LDL	A/G	wt/mt
		Typical	A/A	wt/wt
		Lower triglycerides	G/G	mt/mt
rs328	LPL	Lower triglycerides	C/G	wt/mt
		Typical	C/C	wt/wt
		Higher triglyceride	G/G	mt/mt
rs268	LPL	Higher triglycerides	A/G	wt/mt
		Typical	A/A	wt/wt
		Weak protein activity Probable increase of abdominal fat and high BMI	C/C	mt/mt
rs1800592	UCP1	Probably typical risk for high BMI	C/T	wt/mt

rs11185098	AMY1	Lower amylase activity Bad at breaking down carbs	A/A	mt/mt
		Intermediate amylase activity Still good at breaking down carbs	A/G	wt/mt
		Typical	G/G	wt/wt
rs659366	UCP2	Increased risk of higher BMI	T/T	mt/mt
		Increased risk of higher BMI	C/T	wt/mt
		Typical	C/C	wt/wt
rs1800849	UCP3	Lower glucose levels Better weight loss on high protein/low carb diet	A/A	mt/mt
		Less weight loss No decrease in glucose or insulin levels on high protein/low carb diet	A/G	wt/mt
		Typical	G/G	wt/wt
rs1801282	PPAR γ 2	Increased risk of insulin resistance	G/G	mt/mt
		Increased risk of insulin resistance	C/G	wt/mt
		Typical	C/C	wt/wt

Gene FTO e la correlazione con il BMI

BODY MASS INDEX **BMI**



- Uno dei geni più costantemente collegati alla massa grassa e all'obesità si chiama *FTO*, che originariamente era l'abbreviazione di «fatso» perché molto grande (lungo 417.979 basi). Ora si utilizza il nome più rispettabile di gene correlato al grasso ed all'obesità (*fat and obesity-related gene*).
- L'indice di massa corporea è un dato biometrico, espresso come rapporto tra peso e quadrato dell'altezza di un individuo ed è utilizzato come un indicatore dello stato di peso forma.
- L'SNP rs9939609 del gene FTO è stato genotipizzato in 5.607 soggetti provenienti da cinque diversi studi svolti nello Utah ed è fortemente associato all'obesità ed alla resistenza alla perdita di peso.

Studi analizzati:

- 1) Studio prospettico familiare sulle malattie cardiovascolari e l'invecchiamento (Utah pedigree study; $n=1709$ soggetti genotipizzati). In questo rapporto vengono analizzati gli esami al basale, 2.5 e 25 anni dopo.
- 2) Studio familiare sull'obesità grave, nel quale gli alberi genealogici erano selezionati solo se all'interno del nucleo familiare erano presenti 2 o più individui con $BMI \geq 35 \text{ Kg}/m^2$ (Obesity pedigree; $n=1571$ soggetti genotipizzati)
- 3) Studio riguardante una serie di soggetti gravemente obesi non imparentati arruolati in una ricerca sulla chirurgia di Bypass-gastrico (Utah Obesity Study; $n = 1,090$ soggetti genotipizzati)
- 4) Serie di soggetti non imparentati preso casualmente dalla popolazione dello Utah (Random subjects; $n = 854$ subjects genotyped)
- 5) Studio genetico sulla magrezza effettuato in piccole famiglie selezionate per la presenza di coppie di fratelli con $BMI \leq 20 \text{ Kg}/m^2$ (Thin Pedigrees; $n = 383$ soggetti genotipizzati)

Una correlazione significativa:

La figura mostra l'aumento della frequenza allelica «A» (rs 9936609) del gene FTO con l'aumento del BMI.

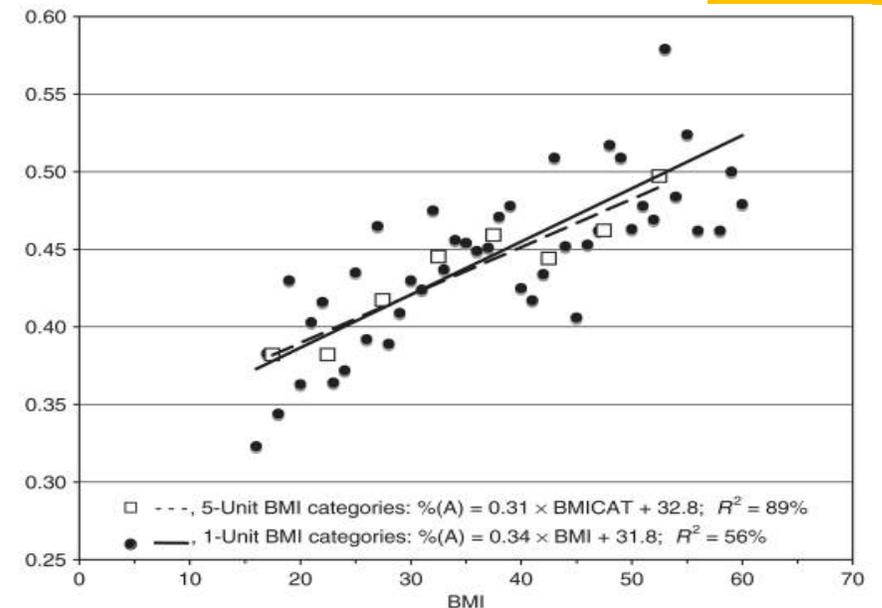
La tendenza era significativa se venivano utilizzate sia le categorie BMI ad una che quelle a 5 unità.

La medie del BMI, aggiustato per età, nei gruppi combinati per le femmine erano 35.4/ 34.4/ 33.2 Kg/m² per i genotipi A/A, A/T, T/T Kg/m² (P= 3.7 × 10⁻⁵) mentre per i maschi erano 32.3/ 30.6/ 29.5 per i genotipi A/A, A/T, T/T (P=4.4x10⁻⁸)

Questi dati avvalorano l'ipotesi che la presenza dell'allele A possa coincidere con un maggiore BMI.

Study subject characteristics

Study groups (5,607)	Females (%)	Mean age ± s.d. (range)	Mean BMI ± s.d. (range)
Utah Pedigrees (1,709)	49	42.5 ± 20.3 (3-90)	27.5 ± 6.3 (13-56)
Obesity Pedigrees (1,571)	64	43.7 ± 17.7 (7-101)	34.8 ± 8.1 (17-82)
Thin Pedigrees (383)	56	37.8 ± 17.8 (11-90)	21.3 ± 3.7 (14-38)
Utah Obesity Study (1,090)	82	43.7 ± 11.4 (18-72)	46.1 ± 7.6 (33-92)
Random Subjects (854)	52	52.5 ± 8.5 (19-77)	27.6 ± 5.2 (17-51)



Obesità infantile ed rs 9936609

Table 2

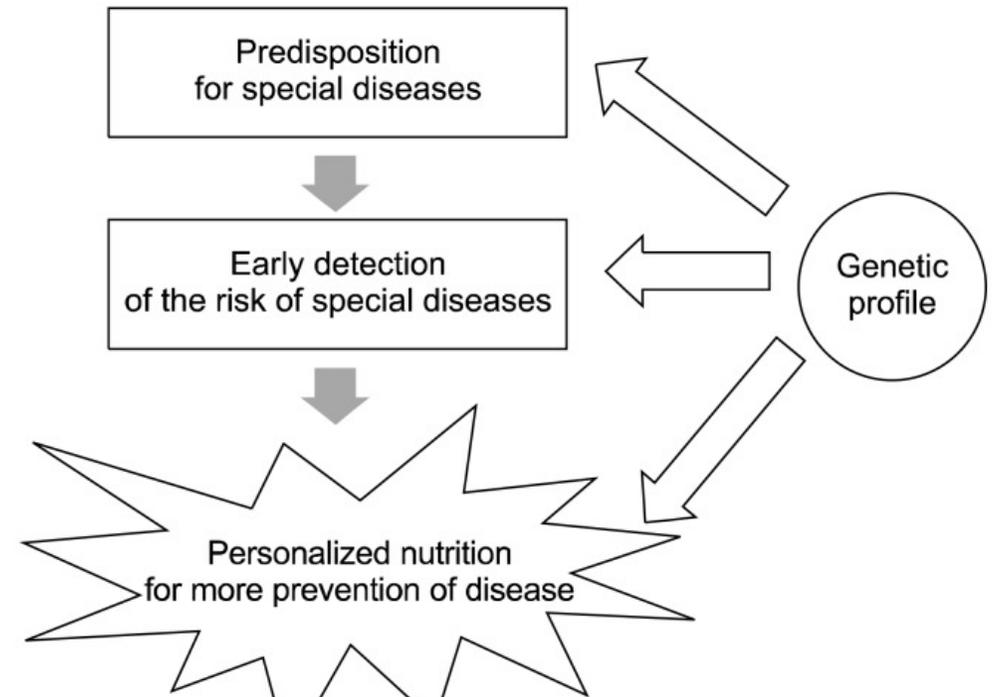
Mean age- and gender-adjusted BMI ($\text{kg}/\text{m}^2 \pm \text{s.e.m.}$) at three time points over 25 years in the Utah pedigree study for 947 subjects with data from all three exams

FTO genotypes	Exam 1 (baseline)	Exam 2 (2½ years)	Exam 3 (25 years)
A/A	23.6 ± 0.4	24.4 ± 0.4	29.9 ± 0.6
A/T	23.0 ± 0.2	23.8 ± 0.3	29.2 ± 0.4
T/T	22.3 ± 0.3	23.1 ± 0.3	27.8 ± 0.3
<i>P</i> (additive model)	0.013	0.016	0.007

- Il BMI aggiustato per età e sesso nello studio longitudinale (Utah Pedigrees) differiva significativamente tra i genotipi per ciascuno dei 3 esami (basale, follow-up a 2.5 e 25 anni di distanza).
- Inoltre, in questa coorte, la variazione del BMI durante il follow-up di 25 anni differiva significativamente tra i genotipi nei soggetti che avevano meno di 20 anni al basale ($10.0 \pm 0.53 \text{ kg}/\text{m}^2$ A/A; $9.7 \pm 0.45 \text{ kg}/\text{m}^2$ A/T and $8.5 \pm 0.51 \text{ kg}/\text{m}^2$ T/T, $P = 0.050$) ma non per i soggetti che avevano 20 o più anni al basale ($4.5 \pm 0.44 \text{ kg}/\text{m}^2$ for A/A; $4.6 \pm 0.22 \text{ kg}/\text{m}^2$ for A/T and $4.2 \pm 0.27 \text{ kg}/\text{m}^2$ for T/T, $P = 0.63$).
- Questi dati suggeriscono quindi che l'ulteriore aumento di peso dovuto a questo gene si verifica principalmente durante l'infanzia poichè i giovani sotto i 20 anni e non le persone over hanno dimostrato un' associazione significativa del gene FTO con la variazione del BMI al follow up di 25 anni.
- I ricercatori non sono stati in grado di definire ancora la specifica funzione di FTO poichè non sono state rilevate associazioni significative del gene con la pressione sanguigna, glucosio, insulina, emoglobina A1C e con i lipidi. Sarà estremamente importante determinare questo fattore per capire i meccanismi fisiologici che portano all'obesità e poterli contrastare.

Test nutrigenetico

- Il **test genetico alimentare** è costituito dalla lettura del DNA del paziente e, da questo, risultano evidenti eventuali polimorfismi, correlati statisticamente ad un incremento di un certo tipo di rischio come ad esempio diabete, ipertrigliceridemia ed obesità.
- Il test nutrigenetico è un esame in grado di tradurre concretamente qual è **l'effettivo impatto degli alimenti sul DNA**. Questo test può rappresentare, dunque, un punto di partenza fondamentale per il recupero o il mantenimento di un profilo metabolico equilibrato.



In conclusione...

- La nutrigenetica è una scienza in forte espansione che di giorno in giorno si sta evolvendo, ancora oggi molti polimorfismi non sono stati studiati ed altri completamente compresi.
- In futuro i professionisti che si occupano della nutrizione umana saranno sempre più coadiuvati dall'ausilio di mappe genetiche che potranno permettere la costruzione di piani alimentari su misura per il paziente.
- Inoltre, conoscendo una particolare predisposizione per una patologia, con un'alimentazione mirata si potrà prevenire l'insorgenza.

Riassunto:



La Nutrigenetica studia come ciascuno di noi reagisce in maniera diversa alle molecole presenti negli alimenti: infatti, tranne i gemelli omozigoti, ognuno possiede un profilo genetico esclusivo e da questo ne deriva una diversa risposta metabolica al tipo di alimentazione.



Tra le diversità genetiche più comuni e conosciute troviamo gli SNPs, i quali consistono nella sostituzione di un nucleotide all'interno della sequenza nucleotidica presente almeno nell'1% della popolazione mondiale. Sebbene la maggior parte di essi non abbiano alcun impatto sulla salute, alcuni potrebbero rendere le persone più suscettibili a determinate malattie come l'obesità o il diabete di tipo 2.



Le varianti del gene FTO sono state fortemente associate all'obesità, da uno studio concentrato sull'allele rs9939609 svolto genotipizzando 5607 soggetti si è potuto dimostrare con risultati significativi la tendenza all'aumento del BMI con l'aumento della frequenza allelica «A» (rs 9936609). Inoltre, questo SNP, tramite esami di follow up è stato correlato anche all'insorgenza dell'obesità infantile. Sarà estremamente importante capire il suo ruolo nel pathway metabolico per poterlo contrastare.



Con un test nutrigenetico il concetto di medicina «personalizzata» può essere ampliato anche nel campo dell'alimentazione. Una volta effettuata la lettura del dna, risulterebbero, se presenti, eventuali polimorfismi correlati statisticamente ad un incremento ad un certo tipo di rischio e dalla seguente diagnosi precoce si potrebbe stilare un piano alimentare personalizzato attuo a prevenire l'insorgere della patologia.

Referenze:

- David C. Merrit, Joseph Jamnik and Ahmed El-Sohemy. *FTO* genotype, dietary protein intake, and body weight in a multiethnic population of young adults: a cross-sectional study
- G. Madeo et al. Nutrigenomics: SNPs Correlated to Lipid and Carbohydrate Metabolism
- Miae Doo and Yangha Kim. Obesity: Interactions of Genome and Nutrients Intake
- Steven C. Hunt, Steven Stone, et al. Association of the FTO Gene With BMI
- <https://www.grupposandonato.it/news/2023/febbraio/nutrigenomica-test-nutrigenetico>