

La nutriginomique ou la voie royale vers la nutrition préventive

L'émergence de la nutriginomique, science qui étudie l'effet de notre alimentation sur l'activité de nos gènes, a engagé les sciences de la nutrition dans une voie révolutionnaire. Son but n'est pas moins que maintenir une bonne santé par la prévention de certaines maladies, comme par exemple le diabète, au moyen de l'identification de profils alimentaires individualisés.

Nathalie Constantin, Pr Walter Wahli

Introduction

Notre alimentation représente le plus important facteur environnemental ayant un impact constant sur notre organisme. Le lien entre qualité de l'alimentation et l'état de santé n'est pas une révélation contemporaine. Etabli depuis l'Antiquité, l'adage d'Hippocrate selon lequel «L'alimentation est notre première médecine» a traversé les âges et s'est vu confirmé au fil des découvertes scientifiques, en particulier celles qui, dès le du XIX^{ème} siècle, ont permis d'identifier les composants de l'alimentation et d'établir leur classification, notamment en protéines, glucides, lipides et eau. Cependant, pendant longtemps, le rôle des aliments a quasi exclusivement été associé à celui de carburant, en tant que source d'énergie pour l'organisme. Ce n'est qu'au siècle passé, lorsque les scientifiques ont commencé à s'intéresser aux maladies chroniques, qu'a surgit le lien entre carences nutritionnelles et maladies comme le béribéri, le rachitisme, le scorbut ou le pellagre, mettant en lumière le rôle régulateur de l'alimentation sur le fonctionnement métabolique. Cette nouvelle perspective a ouvert un énorme champ d'investigation pour faire de l'alimentation un outil de santé majeur. Grâce à un grand nombre d'études de populations, les sciences de la nutrition se sont dotées de connaissances permettant aux professionnels de la santé de dispenser des recommandations nutritionnelles soit générales, soit en situations de déséquilibres alimentaires, de carences nutritionnelles, d'exposition à des traitements médicamenteux lourds ou encore de hautes exigences de performance intellectuelle ou physique.

Malgré tout, la variabilité interindividuelle si communément observée en matière de réponse à un régime alimentaire, tant au niveau génétique que métabolique, a toujours représenté un frein considérable à l'application concrète de la nutrition comme atout santé, mettant souvent en échec les recommandations existantes. Conseils nutrition-santé, régimes maigreurs et doses journalières pataugent dans une sorte de flou que certains ont appelé «cacophonie alimentaire», une si-

tuation dans laquelle une personne désireuse de prendre soin de son capital santé par la nutrition a de la peine à s'y retrouver et ne sait plus trop à quel saint se vouer. Dans ce contexte, seule une étude des effets des composants alimentaires au niveau moléculaire, et en particulier sur la régulation de l'activité des gènes (ou expression des gènes) pouvait aider à sortir les sciences de la nutrition de cette impasse. Et justement, des chercheurs ont finalement constaté que certains aliments étaient capables de pénétrer, après digestion, à l'intérieur de nos cellules et d'y jouer le rôle d'interrupteurs, allumant ou éteignant certains gènes, notamment ceux en charge de fonctions métaboliques. Cette découverte présida à l'émergence, au début du dernier millénaire, d'une nouvelle science appelée nutriginomique, qui vise

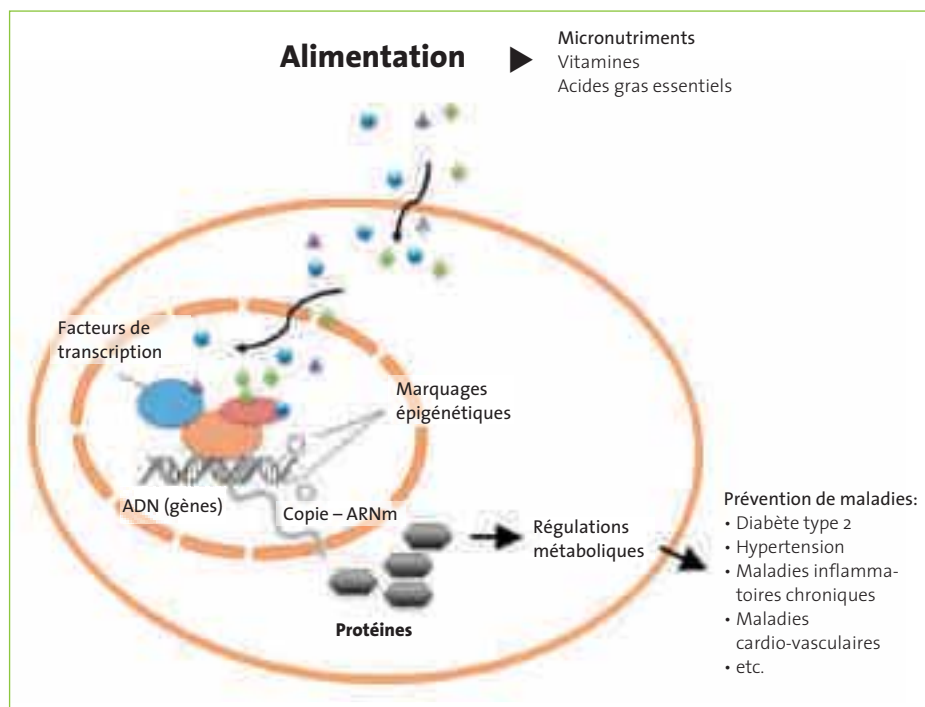


Figure 1. Certains composants de l'alimentation et en particulier les micronutriments tels que les vitamines et les acides gras essentiels pénètrent à l'intérieur des cellules où ils fonctionnent comme interrupteurs de l'activité des gènes. Pour se faire, ils peuvent soit se lier à des facteurs régulant l'activité des gènes (facteurs de transcription), soit modifier l'accessibilité des gènes à ces facteurs par des marquages épigénétiques de certaines régions de l'ADN. La modulation de l'expression des gènes influence directement les voies métaboliques de l'organisme et joue donc un rôle crucial dans le maintien de la bonne santé ou, au contraire, développement de maladies métaboliques.

à étudier les interactions entre notre alimentation et la totalité de nos gènes.

Nutri-quoi vous avez dit?

Galvanisée par les avancées technologiques issues notamment du décryptage complet du génome humain en 2001, la nutriginomique est, concrètement, la mise en œuvre d'outils génomiques visant à définir et à caractériser des « signatures alimentaires » globales, reflétant l'action des nutriments sur les gènes en charge des équilibres métaboliques. De telles signatures sont constituées par tous les changements, mêmes mineurs, qui peuvent s'observer au niveau de l'ensemble des gènes, des transcrits et des protéines issues de ces gènes, tout comme au niveau des divers métabolites présents dans une cellule spécifique ou dans tout l'organisme. Cela nécessite l'intégration d'une quantité astronomique de données, d'où l'absolue nécessité des développements technologiques et bioinformatiques dans l'émergence de la nutriginomique.

Certains composants de l'alimentation sont donc capables d'influencer l'activité de nos gènes. Comment cela est-ce possible? L'idée communément répandue dans la population est que les gènes représentent un capital fixe avec lequel nous venons au monde, lequel ne se modifie plus au cours de la vie, mis en part des situations très particulières ou en cas de dommage porté à l'ADN en lui-même, par

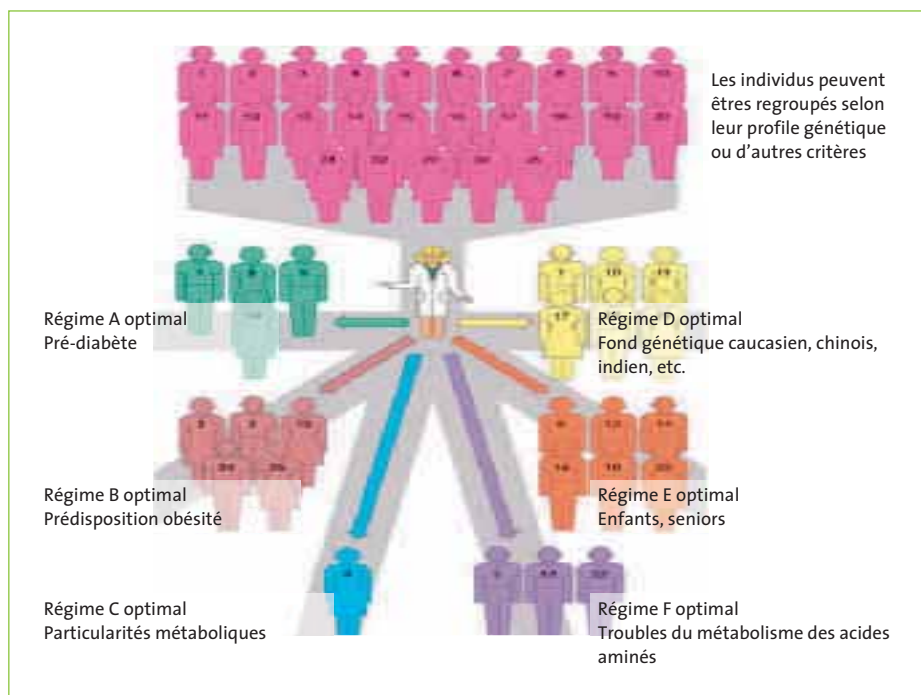


Figure 2. L'utilisation de tests génétiques est une base fondamentale de l'approche nutriginomique. Elle permet de regrouper plusieurs individus selon certaines caractéristiques génétiques afin d'y adapter des régimes et autres recommandations nutritionnelles.

(Source d'illustration: www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/geneticvariation/page37)

des virus, exposition à des radiations ou à des substances mutagènes. S'il en est effectivement ainsi de l'information génétique, son utilisation par chacune de nos cellules est en fait un phénomène dynamique qui peut être influencé par de nombreux facteurs.

En particulier, certains composants de notre alimentation, principalement les micronutriments tels que les vitamines, les oligoéléments, les minéraux, les acides gras essentiels, ou encore les composés naturellement présents dans les plantes (phyto-phénols entre autres) fonctionnent comme des « interrupteurs ». En se greffant sur des protéines qui contrôlent l'activité des gènes, elles modulent leur niveau d'expression. Par ailleurs, une classe particulière d'ingrédients tels qu'acide folique, choline et vitamines B12, B2 et B6 peuvent modifier l'accessibilité des gènes à certaines de ces protéines appelées facteurs de transcription par l'ajout de groupements chimiques sur l'ADN lui-même, sans toutefois en modifier le contenu génétique. Ce mode de régulation relève de l'épigénétique, un domaine de recherche actuellement sous les feux de la rampe car

ces modifications épigénétiques, généralement réversibles, peuvent modifier le degré de verrouillage des gènes et être transmises à la descendance. Finalement, au même titre que l'exposition à des rayons ultraviolets, des excès ou carences de certains micronutriments peuvent menacer l'intégrité même de l'information génétique, soit en endommageant directement l'ADN, soit en neutralisant les mécanismes qui le répare après un dégât. Ainsi, si les micronutriments influencent nos gènes, on peut légitimement en déduire qu'une alimentation adaptée peut corriger ou améliorer notre santé et c'est là tout le projet et le défi de la nutriginomique.

La nutriginomique au service de la médecine préventive

C'est dans le domaine de la prévention de maladies et dérèglements métaboliques que sont attendus les bénéfices les plus importants de l'application de la nutriginomique. En particulier, en décryptant comment le génome réagit à l'alimentation, on espère pouvoir prescrire une ali-



Nathalie Constantin
collaboratrice scientifique
chez Actigenomics SA,
Epalinges Suisse



Pr Walter Wahli
professeur à l'Ecole de
Médecine Lee Kong Chian
de l'Université Technologique
Nanyang, Singapour,
et au Centre Intégré de
Génomique de l'Université
de Lausanne, Suisse, et CSO
d'Actigenomics SA,
Epalinges, Suisse
tél: +41 21 692 41 10
walter.wahli@unil.ch
www.unil.ch

mentation adéquate, spécifique et ciblée sur des groupes spécifiques d'individus, ou même sur chaque individu, afin de composer avec son génome et de rétablir ainsi une situation de santé normale et de bien-être.

Cette approche innovatrice confère aux interventions basées sur la nutrignomique un avantage considérable par rapport aux méthodes pré-existantes, par le fait que les recommandations nutritionnelles qui en découleront seront en partie adaptées au terrain génétique et épigénétique propre à chaque individu. De fait, des études témoignent de l'intérêt que suscite le concept d'utiliser des données génétiques dans l'élaboration d'une nutrition personnalisée. Beaucoup de personnes semblent actuellement prêtes à suivre des conseils nutritionnels spécifiques si ceux-ci sont basés sur des preuves scientifiques, dans un but de santé, de bien-être général ou de performance. Les études en nutrignomique devraient également permettre d'éclaircir le flou qui règne actuellement sur les conseils nutritionnels et recommandations journalières.

La nutrignomique pourrait constituer une nouvelle arme pour traiter certains problèmes de santé actuels, que les sciences nutritionnelles traditionnelles ont été incapables d'enrayer jusqu'ici. Parmi ceux-ci, la progression alarmante de l'obésité dans le monde, ou «pandésomie», ainsi que les pathologies métaboliques qui lui sont associées, tels que le diabète, l'hypertension, et les maladies cardio-vasculaires. A titre d'exemple, l'amélioration générale des comportements en matière de santé, réalisée dans les dernières années en Suisse, n'a pas empêché la progression du surpoids et de obésité dans notre pays, qui, selon un rapport de l'Office fédéral de la statistique (OFS) publié en octobre dernier, a atteint 41% de la population en 2012. En particulier, la proportion de personnes obèses a presque doublé depuis 1992, touchant principalement les 15–24 ans.

On considère actuellement qu'une telle situation de déséquilibre énergétique est le résultat d'une inadéquation entre notre mode de vie moderne, en particulier l'alimentation majoritairement industrielle et les habitudes sédentaires, et le «génome d'épargne» hérité de nos ancêtres, opti-

misé pendant des millions d'année pour favoriser la constitution de réserves d'énergie en situations d'insécurité alimentaire.

Actuellement mis en lumière par de nombreuses études, le rôle, dans cette équation, du monde bactérien que nous abritons (le microbiote) est d'une importance primordiale.

Par exemple, on sait que le régime alimentaire des premières années de l'existence, y compris le fait qu'un nourrisson soit nourri au lait maternel ou non, est un facteur déterminant la composition de la flore intestinale humaine. Par ailleurs, on estime que les habitudes alimentaires à long terme modulent cette composition au cours de la vie, exerçant un effet considérable sur les différences interethniques des réponses aux aliments. Cela tient au fait que, d'une part, certains composants du régime alimentaire, dont les fibres alimentaires, servent de combustible aux bactéries. Ainsi, la quantité ingérée peut démultiplier un type spécifique de bactéries qui utilisent ces composants comme combustible. Par ailleurs, les bactéries sont des acteurs cruciaux dans la digestion des aliments et l'absorption des nutriments. Finalement, elles sont productrices de vitamines (vitamine K) et de certains type d'acides gras (acides gras à courte chaîne). Des recherches sont encore en cours afin de déterminer les modalités d'interaction du régime alimentaire avec la flore intestinale. En particulier, les développements récents des technologies associées à la génomique ont abouti aux premières révélations sur le matériel génétique du microbiote, qui contient environ 150 fois plus de gènes que notre génome humain et est communément désigné par le terme de métagénome. En marge d'un noyau de gènes communs, il s'avère que chaque individu contient sa propre «soupe bactérienne». Etendue à cette vision large du génome, la nutrignomique va donc également nous permettre d'étudier les différences au niveau de la composition du microbiote en fonction des populations, de l'âge, des habitudes alimentaires ou encore de dysfonctions ou maladies métaboliques. L'issue de ces recherches devrait permettre le développement d'ingrédients actifs contribuant à maintenir un micro-

biote sain, tels que probiotiques et prébiotiques ainsi que leur combinaison.

Alimentation nutrignomique, alimentation de demain?

Les répercussions de la nutrignomique sont attendues dans de multiples domaines. L'industrie agroalimentaire, par exemple, s'est déjà lancée dans la production d'aliments nutrignomiques, ou aliments fonctionnels. Ces aliments peuvent se présenter soit sous forme de préparations industrielles enrichies par des combinaisons intelligentes de micronutriments, à base de matrices connues (margarines, produits laitiers, boissons), soit comme nutraceutiques (ou alicaments), c'est-à-dire sous forme de comprimés, gélules, poudre ou autres formes médicinales.

La nutrignomique et le métier de diététicien

La nutrignomique va également transformer considérablement le métier même de nutritionniste ou de diététicien. En effet, une partie de l'accès aux services de nutrignomique, du fait de leur composante génétique, sera dispensée par le biais d'un professionnel de la santé. En Suisse, les analyses génétiques sont soumises à des règles strictes concernant les qualifications du médecin prescrivant le test et les critères de qualité auxquels doit répondre le laboratoire ou le conseil génétique. Le spécialiste se verra donc dans l'obligation de disposer de bases solides en matières de génétique et de génomique, afin de répondre aux attentes de patients avertis et informés. Par ailleurs, il devra être au fait des considérations éthiques et sociales qui en découlent de l'exercice de sa profession sur ce nouveau terrain.

Conclusion

Avec la nutrignomique, les sciences de la nutrition ont franchi un nouveau pas dans l'utilisation de la nutrition en médecine préventive. Grâce aux technologies de pointes, l'intérêt s'est focalisé sur l'infiniment petit et sur la manière dont l'alimentation influence l'expression même de nos gènes, en stimulant ou au contraire en in-

hibant certains d'entre eux. Cette modulation d'activité génique par la nutrition servira d'outil pour le rétablissement et le maintien de l'état de santé à tous les âges de la vie. En particulier, elle permettra de traiter des situations pathologiques dans leurs stades les plus précoces, avant même l'apparition de symptômes, au moyen de recommandations nutritionnelles en par-

tie ciblées sur le terrain génétique de chacun. A plus long terme, cette approche de nutrition personnalisée contribuera également à l'amélioration de la santé au niveau de populations entières, par l'identification de groupes génétiques. Des changements conséquents sont attendus tant dans le domaine de l'industrie agro-alimentaire que dans la manière dont les

professionnels de la santé dispenseront leurs soins et conseils alimentaires.

Nathalie Constantin¹ et Walter Wahli^{1,2,3}

¹ Actigenomics SA, Epalinges Suisse & Actigenomics Pte Ltd, Singapour

² Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapour

³ Centre Intégré de Génomique, Université de Lausanne, Suisse

La nutrigenomica o la strada maestra verso la nutrizione preventiva

La nascita della nutrigenomica, la scienza che studia l'effetto della nostra alimentazione sull'attività dei nostri geni, ha indirizzato le scienze della nutrizione verso una strada rivoluzionaria. Il suo scopo è niente meno che mantenere le persone in buona salute attraverso la prevenzione di alcune malattie, come per esempio il diabete, per mezzo dell'identificazione del profilo alimentare personalizzato.

Nathalie Constantin, Prof. Dr. Walter Wahli

Introduzione

La nostra alimentazione rappresenta il fattore ambientale più importante fra quelli che hanno un impatto costante sul nostro organismo. Il legame fra la qualità dell'alimentazione e lo stato di salute non è una scoperta contemporanea. Attestato sin dall'antichità, l'adagio di Ippocrate secondo il quale «l'alimentazione è la nostra prima medicina» ha attraversato i secoli ed è stato confermato dalle scoperte scientifiche, in particolare da quelle che dal XIX secolo hanno consentito di individuare le componenti dell'alimentazione e di classificarle in proteine, glucidi, lipidi e acqua. Tuttavia, per un lungo periodo, il ruolo degli alimenti è stato quasi esclusivamente associato a quello di carburante, in quanto fonte di energia per l'organismo. Solo nel secolo scorso, quando gli scienziati hanno iniziato a interessarsi alle malattie croniche, è emerso il legame fra le carenze nutrizionali e le malattie come il beriberi, il rachitismo, lo scorbuto o la pellagra, mettendo in luce il ruolo regolatore dell'alimentazione sul funzionamento metaboli-

co. Questa nuova prospettiva ha aperto un enorme campo di ricerca per fare dell'alimentazione uno importante strumento della salute. Grazie a un gran numero di studi di popolazione, le scienze della nutrizione si sono dotate di conoscenze che permettono ai professionisti della salute di dispensare raccomandazioni nutrizionali generali o in situazione di squilibri alimentari, di carenze nutrizionali, di esposizione a trattamenti farmacologici pesanti o ancora di alte esigenze di rendimento intellettuale o fisico.

Malgrado tutto, la variabilità interindividuale osservata comunemente in materia di risposta a un regime alimentare, tanto a livello genetico che metabolico, ha sempre fatto da freno all'applicazione concreta della nutrizione come atout della salute, rendendo spesso vane le raccomandazioni esistenti. I consigli sulla nutrizione e la salute, sui regimi dimagranti e sulle dosi giornaliere aleggiano in una sorta di vaga imprecisione che alcuni hanno definito «cacofonia alimentare», una situazione nella quale una persona desiderosa di

prendersi cura della propria salute attraverso la nutrizione non sa più a che santo votarsi.

In questo contesto, solo uno studio sugli effetti delle componenti alimentari a livello molecolare, e in particolare sulla regolazione dell'attività dei geni (o espressione genica) può aiutare le scienze della nutrizione ad uscire da questa impasse. E per l'appunto, dei ricercatori hanno constatato che alcuni alimenti, dopo la digestione, sono in grado di penetrare all'interno delle nostre cellule e di fungere da interruttori, accendendo o spegnendo alcuni geni, in particolare quelli preposti alle funzioni metaboliche. Questa scoperta ha preceduto la nascita, all'inizio del millennio scorso, di una nuova scienza denominata nutrigenomica che si propone lo studio delle interazioni fra la nostra alimentazione e la totalità dei nostri geni.

Nutri-che? Come ha detto?

Galvanizzata dai progressi tecnologici derivanti in particolare dalla decifrazione completa del genoma umano nel 2001, la nutrigenomica è, concretamente, l'implementazione di strumenti genomici miranti a definire e caratterizzare delle «firme alimentari» globali, che riflettono l'azione dei nutrienti sui geni preposti agli equilibri metabolici. Tali firme sono costituite da tutte le variazioni, anche minori, che si