

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 scorbutico 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

possono osservare a livello dell'insieme dei geni, delle trascrizioni e delle proteine derivate da questi geni, come a livello dei diversi metaboliti presenti in una cellula specifica o in tutto l'organismo. Ciò necessita dell'integrazione di una quantità astronomica di dati, da cui deriva l'assoluta necessità, per la nascita della nutrigenomica, di sviluppi in ambito tecnologico e bioinformatico.

Alcune componenti dell'alimentazione sono quindi in grado di influenzare l'attività dei nostri geni. Com'è possibile questo? L'opinione comunemente diffusa nella popolazione è che i geni rappresentino un capitale fisso con il quale veniamo al mondo e che non cambia più nel corso della vita, a parte in situazioni molto particolari o in caso di danno a carico del DNA stesso provocato da virus, esposizione a radiazioni o a sostanze mutageniche. Se è effettivamente così per l'informazione genetica, il suo utilizzo da parte di ciascuna delle nostre cellule è in effetti un fenomeno dinamico che può essere influenzato da numerosi fattori.

In particolare, alcune componenti della nostra alimentazione, principalmente i micronutrienti come le vitamine, gli oligoelementi, i minerali, gli acidi grassi essenziali o ancora i composti naturalmente presenti nelle piante (fitofenoli fra gli altri) fungono da «interruttori». Innestandosi sulle proteine che controllano l'attività dei geni, essi modulano il loro livello d'espressione. D'altra parte, una categoria particolare di ingredienti come l'acido folico, la colina e le vitamine B12, B2 e B6 possono modificare l'accessibilità dei geni ad alcune di queste proteine chiamate fattori di trascrizione con l'aggiunta di gruppi chimici sul DNA stesso, senza modificarne, tuttavia, il contenuto genetico. Questa modalità di regolazione deriva dall'epigenetica, un v di ricerca attualmente sotto le luci della ribalta, poiché le modifiche epigenetiche, generalmente reversibili, possono modificare il grado di blocco dei geni ed essere trasmesse alla discendenza. Infine, come l'esposizione ai raggi ultravioletti, gli eccessi o la carenza di alcuni micronutrienti possono minacciare l'integrità stessa dell'informazione genetica, danneggiando direttamente il DNA o neutralizzando i meccanismi che lo riparano dopo un danno.

Così, se i micronutrienti influenzano i nostri geni, si può legittimamente dedurre che un'alimentazione adattata può correggere o migliorare la nostra salute. E proprio questo è il progetto e la sfida della nutrigenomica.

La nutrigenomica al servizio della medicina preventiva

È nel campo della prevenzione delle malattie e degli squilibri metabolici che ci si attendono i benefici più importanti dall'applicazione della nutrigenomica. In particolare, decifrando come il genoma reagisce all'alimentazione, si spera di poter prescrivere un'alimentazione adeguata, specifica e mirata per specifici gruppi di individui, o addirittura per ciascun individuo, che si adegui al suo genoma, ristabilendo così una situazione di salute normale e di benessere.

Questo approccio innovativo conferisce agli interventi basati sulla nutrigenomica un vantaggio considerevole rispetto ai metodi preesistenti, poiché le raccomanda-

zioni nutrizionali che ne deriveranno saranno in parte adattate al terreno genetico ed epigenetico proprio di ciascun individuo. In effetti, alcuni studi testimoniano l'interesse suscitato dall'idea di utilizzare i dati genetici nell'elaborazione di una nutrizione personalizzata. Molte persone sembrano attualmente pronte a seguire dei consigli nutrizionali specifici, se basati su prove scientifiche, ai fini della salute, del benessere generale e del rendimento. Gli studi in nutrigenomica dovrebbero altresì permettere di dissipare la nebbia che regna attualmente sulle raccomandazioni nutrizionali e le raccomandazioni giornaliere.

La nutrigenomica potrebbe costituire una nuova arma per trattare alcuni problemi attuali legati alla salute che le scienze della nutrizione tradizionali non sono state in grado di chiarire fino ad oggi. Fra questi, la progressione allarmante dell'obesità nel mondo, o «pandesomia», e le patologie metaboliche ad essa associate come il diabete, l'ipertensione e le malattie cardiovascolari. Per esempio, il miglioramento ge-

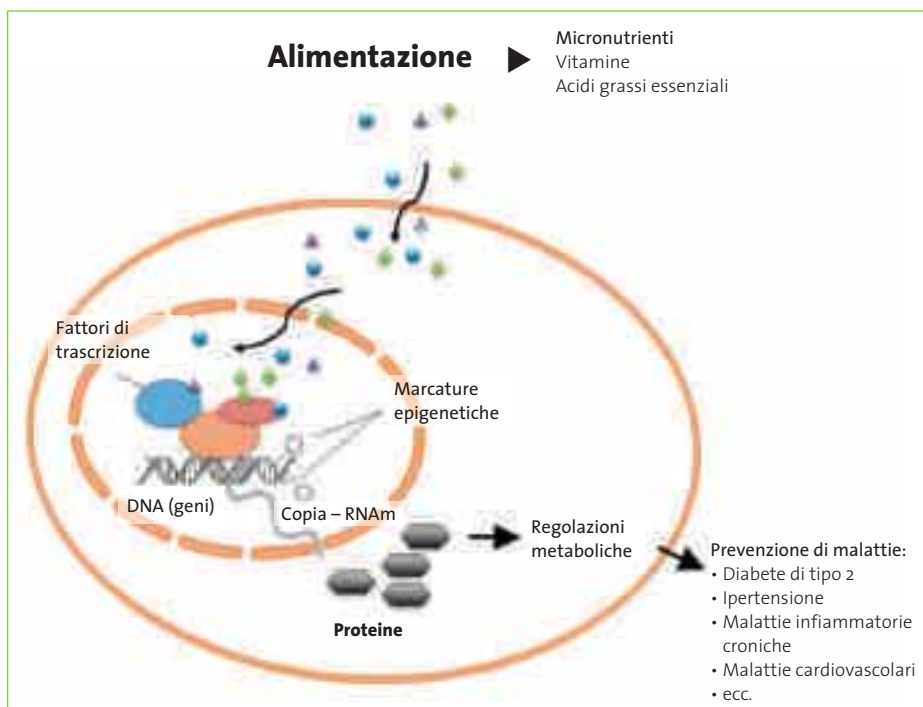


Figura 1. Alcune componenti dell'alimentazione, in particolare i micronutrienti come le vitamine e gli acidi grassi essenziali, penetrano all'interno delle cellule, dove funzionano come interruttori dell'attività dei geni. Per farlo, possono legarsi a fattori che regolano l'attività dei geni (fattori di trascrizione) oppure modificare l'accessibilità dei geni a questi fattori mediante marcature epigenetiche di alcune regioni del DNA. La modulazione dell'espressione genica influenza direttamente le vie metaboliche dell'organismo, giocando un ruolo cruciale nel mantenimento della buona salute o nello sviluppo di malattie metaboliche.

nerale dei comportamenti in materia di salute registrato negli ultimi anni in Svizzera non ha impedito la progressione del sovrappeso e dell'obesità nel nostro paese che, secondo un rapporto dell'Ufficio federale di statistica (UST) pubblicato lo scorso ottobre, riguardava il 41% della popolazione nel 2012. In particolare, la proporzione delle persone obese è pressoché raddoppiata dal 1992, principalmente nella fascia di età compresa fra i 15 e i 24 anni.

Si considera attualmente che una tale situazione di squilibrio energetico derivi da un'inadeguatezza fra il nostro modo di vivere moderno, in particolare l'alimentazione prevalentemente industriale e le abitudini sedentarie, e il «genoma del risparmio» ereditato dai nostri avi e ottimizzato nel corso di milioni di anni per favorire la costituzione di riserve di energia in situazioni di insicurezza alimentare.

In questa equazione, il mondo batterico che ospitiamo (il microbiota) riveste un ruolo di importanza fondamentale, attualmente messo in luce da numerosi studi.

È noto, per esempio, che il regime alimentare dei primi anni di vita, ivi compreso il fatto che un neonato sia allattato al seno o artificialmente, è un fattore determinante per la composizione della flora intestinale umana. D'altra parte, si stima che le abitudini alimentari a lungo termine modulino questa composizione nel corso della vita, esercitando un effetto considerevole sulle differenze interetniche delle risposte agli alimenti. Questo perché, da una parte, alcuni componenti del regime alimentare, fra i quali le fibre alimentari, servono da

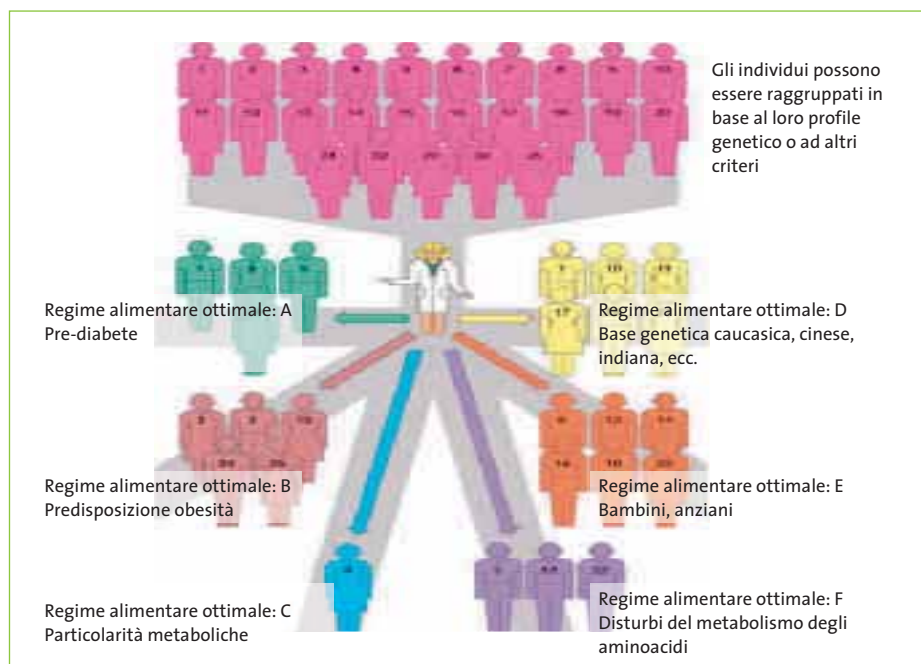


Figura 2. L'utilizzo di test genetici è una base fondamentale dell'approccio nutrigenomico. Esso permette di raggruppare più individui secondo determinate caratteristiche genetiche, in modo da adattare loro regimi e altre raccomandazioni nutrizionali.

(Fonte dell'immagine: www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/geneticvariation/page37)

combustibile ai batteri. Così la quantità ingerita può moltiplicare un tipo specifico di batteri che utilizzano questi componenti come combustibile. D'altra parte, i batteri svolgono un ruolo cruciale nella digestione degli alimenti e nell'assorbimento dei nutrienti. Infine, essi sono produttori di vitamine (vitamina K) e di alcuni tipi di acidi grassi (acidi grassi a catena corta).

Sono ancora in corso ricerche per determinare le modalità di interazione del regime alimentare con la flora intestinale. In particolare, gli sviluppi recenti delle tecnologie associate alla genomica hanno portato alle prime rivelazioni sul materiale genetico del microbiota, che contiene circa 150 volte più geni rispetto al nostro genoma umano ed è comunemente designato con il termine metagenoma. A margine di un nucleo di geni comuni, risulta che ciascun individuo contiene la sua individuale «zuppa batterica». Estesa a questa visione ampia del genoma, la nutrigenomica ci permetterà di studiare le differenze a livello di composizione del microbiota in funzione delle popolazioni, dell'età, delle abitudini alimentari o ancora delle disfunzioni o malattie metaboliche. L'esito di queste ricerche dovrebbe permettere lo sviluppo di in-

gredienti attivi che contribuiscano a mantenere il microbiota sano, come i probiotici e i prebiotici nonché la loro combinazione.

Alimentazione nutrigenomica, alimentazione di domani?

Le ripercussioni della nutrigenomica sono attese in molti campi. L'industria agroalimentare, per esempio, si è già lanciata nella produzione di alimenti nutrigenomici o alimenti funzionali. Questi alimenti si possono presentare sotto forma di preparati industriali arricchiti da combinazioni intelligenti di micronutrienti, a base di matrici conosciute (margarine, latticini, bevande), oppure come nutraceutici (o alicamenti), cioè sotto forma di compresse, capsule di gelatina, polvere o altre forme farmaceutiche.

La nutrigenomica e il mestiere del dietista

La nutrigenomica trasformerà anche considerevolmente il mestiere stesso di nutrizionista o dietista. In effetti, l'accesso ai servizi di nutrigenomica, a causa della loro



Prof. Dr. Walter Wahli
 docente presso la Scuola di Medicina Lee Kong Chian dell'Università Tecnologica Nanyang, Singapore, e presso il Centro integrativo di genomica dell'Università di Losanna, Svizzera, e CSO di Actigenomics SA, Epalinges, Svizzera
 Tel.: +41 21 692 41 10
walter.wahli@unil.ch
www.unil.ch



Nathalie Constantin
 collaboratrice scientifica presso Actigenomics SA, Epalinges, Svizzera

componente genetica, avverrà in parte attraverso un professionista della salute. In Svizzera, le analisi genetiche sono soggette a severe regole concernenti le qualifiche del medico che prescrive il test e i criteri di qualità ai quali deve conformarsi il laboratorio o il consulente genetico. Lo specialista si vedrà quindi costretto a disporre di basi solide in materia di genetica e genomica per poter soddisfare le aspettative dei pazienti più informati. D'altra parte, dovrà essere aggiornato sulle considerazioni etiche e sociali che derivano dall'esercizio della sua professione su questo nuovo terreno.

Conclusione

Con la nutrigenomica, le scienze della nutrizione hanno compiuto un nuovo passo

nell'utilizzo della nutrizione in medicina preventiva. Grazie alle tecnologie di punta, l'interesse si è concentrato sull'infinitesimale e sulla modalità in cui l'alimentazione influenza l'espressione stessa dei nostri geni, stimolando o al contrario inibendo alcuni di essi. Questa modulazione dell'attività genica attraverso la nutrizione servirà da strumento per ristabilire e mantenere un buon stato di salute in ogni età. In particolare, essa permetterà di trattare situazioni patologiche nei loro stadi più precoci, prima ancora della comparsa dei sintomi, attraverso raccomandazioni nutrizionali messe a punto tenendo conto del campo genetico di ciascuno. A più lungo termine, questo approccio di nutrizione personalizzata contribuirà anche al miglioramento della salute di intere popolazioni, identificando dei gruppi genetici. Conse-

guenti cambiamenti sono attesi sia nel campo dell'industria agroalimentare che nel modo in cui i professionisti della salute dispenseranno le loro cure e i loro consigli alimentari.

Nathalie Constantin¹ et Walter Wahli^{2,3}

¹ Actigenomics SA, Epalinges Svizzera & Actigenomics Pte Ltd, Singapore

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

³ Centro Integrativo di Genomica, Università di Losanna, Svizzera