

Genetica e nutrizione



Daniele De Brasi

UOC di Pediatria e ambulatorio di genetica medica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

L'alimentazione svolge un ruolo preponderante e chiaramente riconoscibile nel benessere dell'essere umano e le interazioni tra nutrizione e genetica sono note da molto tempo. Al giorno d'oggi non solo è noto come l'alimentazione influisca sullo sviluppo di numerose patologie dell'uomo, dalle malattie cardiovascolari, al diabete, al cancro, ma, grazie alle nuove conoscenze e alle nuove tecnologie nell'ambito biomedico, si iniziano a conoscere anche le basi molecolari dell'interazione tra geni e dieta. In tale ambito, già da diversi anni, sono nati alcuni nuovi campi di studio, la "nutrigenetica" e la "nutrigenomica", che hanno provveduto a chiarire, con approccio diverso, il rapporto tra alimentazione e geni, a cui si è recentemente aggiunta l'"epigenomica nutrizionale", che, assieme alla nutrigenetica e alla nutrigenomica, costituisce le "scienze genomiche nutrizionali". Mentre la nutrigenetica studia il modo in cui ognuno di noi reagisce agli stimoli provenienti dalle molecole presenti nei diversi alimenti, la nutrigenomica studia quanto e come il DNA è influenzato da quello che mangiamo. L'epigenetica nutrizionale studia infine le interazioni tra i componenti della dieta e le modifiche dell'espressione genica che avvengono senza modifiche della sequenza del DNA. Molta conoscenza è in progressivo sviluppo in questi ambiti e sempre meglio si iniziano a conoscere i meccanismi con cui l'interazione geni-alimenti riesca a determinare stati di malattia sia nel bambino che nell'adulto, spiegando talora meccanismi sottostanti a osservazioni cliniche già note. L'auspicio è che da tutto ciò possano scaturire una serie di interventi di prevenzione e di cura atti a controllare le condizioni cliniche determinate dalla cattiva interazione geni-alimenti, soprattutto mediante la modifica di comportamenti alimentari in alcuni momenti fondamentali della vita dell'individuo, come ad esempio nei primi mille giorni.

Nutrition plays a dominant and clearly recognizable role in human well-being. Furthermore, interactions between nutrition and genetics have been known for a long time. Nowadays it is not only known that nutrition influences the development of many human diseases, e.g. cardiovascular diseases, diabetes, cancer, but, through new knowledge and new technologies in the biomedical field, we begin to know the molecular basis of the interaction between genes and diet. In this area, for some years now, new fields as "nutrigenetics" and "nutrigenomics" have clarified, with a different approach, the relationship between nutrition and genes. Recently, a new area of study, "nutritional epigenomics" has been added, which, together with nutrigenetics and nutrigenomics constitute the so called "nutritional genomics". Whereas nutrigenetics studies how everyone reacts to stimuli from molecules present in different foods, nutrigenomics studies how and how much DNA is affected by what we eat. Finally, nutritional epigenomics studies the interactions between diet components and changes in gene expression that occur without changes in the DNA sequence.

More knowledge is developing in these areas and we are beginning to understand the mechanism through which the interaction between genes and food are able to determine diseases both in children and adults. This sometimes explains the mechanisms underlying already known clinical observations.

The hope is that a series of prevention and treatment interventions could result from this knowledge, able to control clinical conditions caused by poor genes-foods interaction, especially through changing eating behaviors in specific important moments in a single individual life, such as the first thousand days.

Introduzione

Sin dai tempi di Ippocrate è noto che l'alimentazione svolge un ruolo preponderante nel benessere dell'essere umano, e già Garrod all'inizio del XX secolo attraverso il suo rivoluzionario lavoro sugli errori congeniti del metabolismo aveva proposto che le interazioni tra nutrizione e genetica determinassero uno specifico fenotipo cli-

nico. Oggi è noto che l'alimentazione influisce sullo sviluppo di numerose patologie dell'uomo, quali malattie cardiovascolari, diabete, cancro, e da molti anni sono stati intrapresi studi che hanno provato a correlare gli aspetti nutrizionali con quelli genetici sia per il singolo individuo che per la popolazione generale, senza tuttavia riuscire spesso a individuarne correlazio-

ni precise e significative. Più recentemente, grazie alle nuove tecnologie in ambito biomedico, è stato viceversa chiarito che i nutrienti svolgono un ruolo specifico nel modulare i meccanismi molecolari che sottendono le funzioni dell'organismo e ciò ha permesso di individuare o escludere l'associazione di varianti genetiche allo sviluppo di malattie correlate all'alimentazione [1]. Inoltre i progressi nell'ambito dell'epigenetica e delle conoscenze del microbiota stanno contribuendo a una sempre maggiore conoscenza del rapporto tra nutrizione e benessere/malattia [2], sebbene molta incertezza sia presente anche in questo ambito.

Da tali osservazioni già da alcuni anni sono nati due nuovi campi di studio, la *nutrigenetica* (*nutrigenetics*) e la *nutrigenomica* (*nutrigenomics*), che hanno provveduto a chiarire, con approccio diverso, il rapporto tra alimentazione e geni. A queste si è recentemente aggiunto un nuovo ambito di studio, l'*epigenomica nutrizionale* (*nutritional epigenomics*), che, assieme alla nutrigenetica e alla nutrigenomica costituisce un nuovo gruppo di scienze "omiche", le *scienze genomiche nutrizionali* (*nutritional genomics*) [2]. In realtà, nonostante alcune differenze di approccio e di ambito di studio, le varie scienze genomiche nutrizionali hanno molti punti di contatto, sia nei presupposti che negli effetti, e sono talora utilizzate come sinonimi qualora si voglia indicare un rapporto tra nutrizione e genetica nello studio delle patologie alimentazione-correlate.

Nutrigenetica, nutrigenomica ed epigenomica nutrizionale: le scienze genomiche nutrizionali

Le vecchie conoscenze in ambito di alimentazione ritenevano che una stessa dieta producesse gli stessi effetti su tutti gli individui. Gli studi più recenti, con l'avvento della *nutrigenetica*, hanno permesso di comprendere come la costituzione genomica di un individuo condizioni la risposta del singolo ai nutrienti. Infatti, la nutrigenetica studia il modo in cui ognuno di noi, che ha un DNA differente dagli altri individui, reagisce agli stimoli provenienti dalle molecole presenti nei diversi alimenti, e lo fa analizzando le varianti geniche individuali, correlandole alle diverse condizio-

TABELLA 1. Difetti genetici alla base delle più comuni forme di obesità monogenica con la relativa modalità di trasmissione genetica e fenotipo clinico (da [4] modificato)

Gene	Locus	Trasmissione	Fenotipo
<i>LEP</i>	7q31	AR	Obesità grave, iperfagia, ipogonadismo ipogonadotropo, insulinoresistenza, deficit immunitario
<i>LEPR</i>	1p31.3	AR	Obesità grave, iperfagia, ipogonadismo ipogonadotropo, deficit immunitario
<i>POMC</i>	2p23.3	AR	Obesità grave, iperfagia, insufficienza surrenalica, pigmentazione rossa dei capelli
<i>PCSK1</i>	5q15-21	AR	Obesità grave, iperfagia, insufficienza surrenalica, disordini endocrinomultipli
<i>MC4R</i>	18q21.32	AD	Obesità grave, iperfagia, alta statura, aumento della massa magra, aumento della mineralizzazione ossea, insulino-resistenza
<i>ADCY3</i>	2p23.3	AR	Obesità grave, iperfagia, ipo/anomia

AD: autosomico dominante; ADCY3: adenilatocicliasi 3; AR: autosomico recessiva; LEP: leptina; LEPR: recettore della leptina; MC4R: recettore 4 della melancortina; PCSK1: ProproteinConvertaseSubtilisin/KexinType.

ni di malattia [3]. Tale concetto era già noto nel XX secolo, allorché iniziavano a essere individuati alcuni errori congeniti del metabolismo, tra cui la Fenilchetonuria, esempio forse più noto e più “classico” di patologia in ambito nutrigenetico. La fenilchetonuria è una malattia metabolica, rara (ma non troppo), monogenica, a ereditarietà di tipo autosomico recessivo, in cui il deficiente funzionamento di un enzima, la fenilalanina idrossilasi, determina l'impossibilità a “tollerare” la normale dieta contenente fenilalanina, causando, se non opportunamente trattato, un progressivo deterioramento cognitivo. È pertanto la dimostrazione di come una mutazione del DNA influisca sulla risposta dell'organismo all'assunzione di un dato nutriente (proteine contenenti la fenilalanina). La fenilchetonuria, ma anche altri difetti congeniti del metabolismo, quali la galattosemia, la tirosinemia, la malattia di Wilson, l'ipercolesterolemia familiare, sono condizioni rare e monogeniche, incluse nelle così dette “malattie mendeliane”, in cui mutazioni di un singolo gene in un singolo individuo determinano la malattia. La situazione diventa molto più complessa se si analizzano patologie di tipo poligenico/multifattoriale, in cui la genetica costituisce solo una parte del contributo all'espressione della malattia. In questo ambito molti studi sono “in progress” e si basano sulla possibilità di individuare varianti genetiche polimorfiche (per esempio SNPs, polimorfismo genetico di singolo nucleotide, ma anche altre varianti genomiche), tipicamente molto diffuse nella popolazione generale, da “associare” alle varie patologie. Tali varianti possono determinare diversi tipi di alterato funzionamento proteico (come la ridotta attività di un enzima, la scarsa capacità di trasduzione di un segnale, la ridotta interazione di una proteina con altre molecole, ecc.), causando la malattia, ovvero predisponendo l'individuo allo sviluppo della stessa, specie se un elemento ambientale (per esempio la

dieta) contribuisca in maniera più o meno preponderante al suo sviluppo. Un classico esempio è il polimorfismo 677C>T del gene della Metilene Tetraidrofolato Reduttasi (*MTHFR*), un enzima che utilizza i folati come cofattori per metabolizzare l'omocisteina. Tale polimorfismo determina una minore attività enzimatica con un aumento dell'omocisteina plasmatica che costituisce un fattore predisponente a uno stato trombofilico, associato a sua volta a un aumentato rischio di patologia cardiovascolare nell'adulto, o al concepimento di feti con malformazioni congenite in gravidanza (difetti del tubo neurale, cardiopatie congenite, palatoschisi). La supplementazione della dieta con acido folico determina un miglioramento dell'attività della *MTHFR* e una conseguente riduzione del rischio per le suddette condizioni. Esistono altre patologie in cui il contributo delle varianti genetiche è meno chiaro. Si tratta di condizioni quali l'obesità, il diabete, l'ipertensione, il cancro, che si differenziano sostanzialmente dalle prime citate (fenilchetonuria, galattosemia, tirosinemia, ecc.) sia in termini di frequenza che di eziopatogenesi, essendo molto frequenti nella popolazione generale e riconoscendo un'eziologia di tipo multifattoriale e multigenico. Per queste malattie, i recenti approcci mediante le biotecnologie di nuova generazione hanno permesso di individuare varianti genomiche associate allo sviluppo di malattia, ovvero protettive nei confronti delle stesse, pur se i dati risultano spesso parziali e non conclusivi, nonostante gli ampi campioni di popolazione analizzati. Consideriamo per esempio l'obesità. Per questa patologia, oltre a mutazioni di singoli geni associate a forme rare, severe e spesso infantili di malattia a ereditarietà mendeliana (Tabella 1) [4], esistono forme di obesità molto più frequenti nella popolazione generale, che riconoscono, nella maggior parte dei casi, un'eziologia poligenica/multifattoriale con complesse interazioni gene-gene

e gene-ambiente. In questo ambito recenti studi hanno identificato almeno 20-40 geni associati singolarmente ai diversi parametri clinici valutabili nei soggetti obesi (BMI, circonferenza addominale, rapporto circonferenza addominale/bacino, siti corporei di accumulo di adipi), le cui mutazioni tuttavia sottendono a meno del 2% di tutti i casi di alterazione del BMI [5]. È chiaro allora che la maggior parte dei casi di obesità a eziopatogenesi genetica (dal 40% all'80%) riconoscono altri fattori genetici predisponenti, quali varianti genomiche rare e a bassa frequenza, CNVs, microRNAs, nonché modificazioni epigenetiche, oltre al contributo nutrizionale ambientale [6]. Recentemente, Goodarzi [7] ha individuato 300 SNPs associati ai vari parametri clinici dell'obesità già sopra citati mediante studi di GWAS (studi di associazione genomica) e ha dimostrato la presenza di geni molto espressi nel SNC nelle vicinanze degli SNPs associati a variazioni del BMI, suggerendo un ruolo di alcune strutture del SNC (ipotalamo) sul controllo dell'intake di energia, e di geni espressi nel tessuto adiposo molto vicini a SNPs associati alla distribuzione del grasso, a dimostrazione di una possibile correlazione tra SNPs ed espressione genica specifica. Conclude infine dimostrando una correlazione delle varianti genetiche con gli stili di vita e i fattori ambientali, con rischio ulteriormente aumentato nei soggetti predisposti di sviluppare obesità e complicanze correlate. Discorsi e considerazioni sovrapponibili possono essere fatti anche per altre condizioni patologiche poligeniche/multifattoriali quali diabete mellito di tipo 2, tumori, malattie cardiovascolari, in cui la componente genetica predisponente a tali patologie risulta essere consistente [1].

Diverso è l'approccio “nutrigenomico” al problema. La *nutrigenomica* ha infatti un obiettivo inverso rispetto alla nutrigenetica, quello cioè di valutare il risultato di uno stimolo nutrizionale su un sistema biologico

co, mediante lo studio dell'effetto di molecole nutrizionali su pathway metabolici e sistemi di controllo omeostatico cellulare [8]. In altre parole, la nutrigenomica studia quanto e in che modo il nostro DNA è influenzato da quello che mangiamo. Restando nell'ambito dell'obesità, è stato dimostrato che la restrizione energetica e la modifica della dieta in individui obesi modificano la regolazione dell'espressione di geni legati al metabolismo, determinando per lo più una loro down-regolazione, come per esempio una ridotta espressione di geni *IGF* (insulin-like growth factor) [9]. In un altro recente studio è stato dimostrato come anche un singolo intervento dietetico di breve durata modifichi l'espressione di geni implicati nel metabolismo alimentare e non. A 21 uomini sono state somministrate bevande contenenti prevalentemente acidi grassi saturi (SFA) o acidi grassi polinsaturi (PUFA), ed è stata quindi valutata l'espressione genica post-prandiale in cellule del sangue periferico, utilizzando un approccio "genome wide". L'ingestione di PUFA riduceva (mentre l'assunzione di SFA aumentava) l'espressione di geni coinvolti nel signaling del recettore X del fegato e viceversa aumentava l'espressione dei geni legati alla risposta cellulare allo stress [10].

Un capitolo interessante nell'ambito della nutrigenomica è certamente costituito dagli studi su leptina e sviluppo di obesità infantile. La leptina è il prodotto ormonale del gene *ob* (*LEP*), prodotto principalmente dal tessuto adiposo e secreto in circolo a livelli proporzionali ai depositi di grasso. La sua forma circolante agisce sul cervello, in particolare sul nucleo arcuato dell'ipotalamo, attivando il neuropeptide anoressigeno (o inibitore dell'appetito) e inibendo quello oressigeno (o stimolante l'appetito), risultando in una riduzione dell'assunzione di cibo e in un aumento del dispendio energetico. La leptina può anche esercitare effetti diretti sul tessuto adiposo stimolando il catabolismo dei lipidi e inibendo la lipogenesi. Negli ultimi anni è risultato sempre più evidente il ruolo della leptina durante il periodo di crescita e sviluppo, in particolare durante l'allattamento. Infatti, la leptina è attualmente considerata come un componente essenziale del latte materno e numerosi studi hanno dimostrato il suo ruolo cruciale nella programmazione postnatale del peso corporeo futuro e della salute metabolica. In particolare, è sempre più evidente come la leptina presente nel latte materno svolga un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di obesità, insulino-resistenza e leptino-resistenza in età adulta, e, di conseguenza, dello sviluppo della sindrome

metabolica. Le ricerche più recenti hanno anche fatto luce su alcuni dei meccanismi molecolari sottostanti tali fenomeni. Gli effetti benefici della leptina durante l'allattamento materno infatti sono stati attribuiti, almeno in parte, a una maggiore sensibilità centrale e periferica dei tessuti alla leptina, come dimostrato dal rilievo delle modifiche a livello ipotalamico dei livelli di espressione di mRNA dei fattori correlati all'azione centrale della leptina [11]. Questo suggerisce che la leptina determina un migliore controllo dell'assunzione di cibo e una minore preferenza di cibi grassi rispetto ai controlli. Un altro aspetto interessante è la capacità della leptina presente nel latte materno di revertire l'effetto di una cattiva programmazione metabolica dovuta a un ambiente prenatale avverso durante la crescita embriofetale, come per esempio la restrizione calorica materna. È stato dimostrato infatti che l'assunzione di dosi fisiologiche di leptina durante l'allattamento è in grado di ripristinare alcune alterazioni strutturali e funzionali dell'ipotalamo fetale, mediante la modifica di espressione dei livelli di alcuni geni, quali *NPY*, *CART*, *SOCS3*, che è alterata durante le gestazioni di madri a restrizione calorica, e di normalizzare in parte i livelli di espressione di geni correlati alla lipolisi e alla ossidazione dei grassi, alterati dalla restrizione calorica materna durante la gestazione [11]. Studi futuri di nutrigenomica che esaminino il modo in cui la dieta e i modelli dietetici influenzano l'espressione genica potranno aiutare a guidare i medici nella classificazione dei pazienti obesi nei vari sottotipi e, in futuro, consentire una terapia più mirata.

L'*epigenomica nutrizionale* studia invece le interazioni tra i componenti della dieta e il genoma nella sua regolazione epigenetica di espressione genica, e cioè quelle variazioni sul DNA che influenzano la trascrizione di un gene senza modifiche della sua sequenza. I principali meccanismi epigenetici elicitati da fattori nutrizionali includono la metilazione del DNA, le modifiche delle proteine istoniche, e i microRNAs (miRNAs, deputati alla regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica). Riguardo quest'ultimo meccanismo, un recente articolo di particolare interesse [12] ha associato il ruolo protettivo dell'espressione di miRNAs presenti nel latte materno nei confronti dello sviluppo di obesità. In questo studio, una coorte di 59 madri, 38 di peso normale e 21 in sovrappeso/obese, è stata analizzata per la presenza di miRNAs, leptina e adiponectina nel proprio latte a 1, 2 e 3 mesi di allattamento. I livelli di alcuni miRNAs mostra-

vano una correlazione inversa con i livelli di leptina e adiponectina, nonché con il BMI dei bambini a 24 mesi, nelle donne di peso normale, mentre non risultava correlazione nelle madri in sovrappeso/obese, confermando il ruolo dell'obesità materna sullo sviluppo di obesità nei figli, dovuto a modifiche dell'espressione dei miRNAs. Molto utile negli studi epigenetici appaiono i modelli animali. Infatti, partendo da modelli di primati, è stato dimostrato che l'esposizione in utero a una dieta materna a basso contenuto proteico, a basso contenuto calorico, o ad alto contenuto di grassi è associata a una aumentata suscettibilità all'insorgenza in età adulta della sindrome metabolica [13]. Più recentemente, Suter et al. [14] hanno dimostrato che modifiche epigenetiche a carico degli istoni possono funzionare come memoria molecolare dell'esposizione a sostanze in utero, determinando un aumentato rischio allo sviluppo di malattie in età adulta. In particolare, neonati di un modello murino mutante eterozigote per il trasportatore del glucosio insulino-sensibile (*GLUT4*), nati da madri wild type (WT) per lo stesso gene, svilupparono una sindrome metabolica se esposti in utero a una dieta ad alto contenuto di grassi. L'analisi epigenetica di tessuto epatico dei feti esposti in utero attraverso la tecnica del genome wide (EWAS, che permette lo studio di marcatori epigenetici del genoma) mostrava che i livelli di alcuni marcatori istonici aumentavano in maniera significativa con l'esposizione alla dieta ad alto contenuto di grassi sia nel fegato fetale che a 5 settimane di età, e che tali modifiche interessavano per lo più i promotori di geni regolatori del metabolismo lipidico.

I fattori nutrizionali sono in grado di indurre modifiche epigenetiche anche attraverso alterazioni della metilazione del DNA di promotori di specifici geni. Tale modifica avviene attraverso l'attacco di un gruppo metile in posizione 5 dell'anello di una citosina, solitamente vicina a un residuo di guanina collegata mediante un gruppo fosfato. Il dinucleotide CpG è usualmente localizzato in cluster al 5' terminale dei geni, in domini noti come "isole CpG". Quando le isole CpG sono non-metilate usualmente la trascrizione del gene procede normalmente, quando invece sono metilate il gene non viene trascritto. Un esempio di come gli aspetti nutrizionali interagiscano con le modificazioni dello stato di metilazione è costituito dal metabolismo dei folati. È noto che i folati costituiscono una fonte di metili per le reazioni di metilazione del DNA, assieme ad altri nutrienti (metionina, colina, betaina e vitamine B2, B6, B12) e che possono

BOX 1. Glossario

Nutrigenetica. Studio dell'interazione geni-alimenti attraverso l'analisi delle varianti geniche individuali, correlandole alle diverse condizioni di malattia.

Nutrigenomica. Studio dell'effetto di molecole nutrizionali su pathway metabolici e sistemi di controllo omeostatico cellulare, mediante l'analisi di espressione genica specifica.

Epigenetica. Studio di cambiamenti fenotipici ereditabili da una cellula o un organismo, in cui non si osserva una variazione del genotipo, cioè della sequenza del DNA.

SNPs (in inglese pronunciato "snips", Single-Nucleotide Polymorphisms, polimorfismo singolo nucleotide). Variazioni della sequenza di DNA a carico di un unico nucleotide, tale per cui l'allele polimorfico risulta presente nella popolazione in una proporzione superiore all'1%. Pur non trattandosi di varianti patologiche, gli SNPs sono spesso studiati per verificarne la possibile associazione con patologie umane.

CNVs (Copy NumberVariants). Variazione nel numero di copie di un frammento di DNA, di diversa lunghezza, normalmente presente nel genoma di un individuo. Può trattarsi di varianti normali ovvero patogenetiche, a seconda del tipo, della lunghezza, della localizzazione. Sono usualmente individuate con le tecniche di nuova generazione.

GWAS (Genome-Wide AssociationStudies). Studi di associazione di varianti del DNA del genoma umano con malattie comuni. L'obiettivo di tale analisi è quella di utilizzare i fattori di rischio genetico (varianti genetiche) per identificare una popolazione a rischio di sviluppare una determinata patologia, di identificarne una possibile base biologica e di mettere a punto strategie di prevenzione e trattamento.

MicroRNA (miRNA). Piccole molecole di RNA che non hanno un ruolo tradizionale (RNA messaggero, ribosomale o transfer) ma regolano la trascrizione dell'mRNA mediante un meccanismo di degradazione o repressione di traduzione.

EWAS (Epigenome-wide association study). Studi di associazione epigenomica che permettono l'esame dei marcatori epigenetici dell'intero genoma, quale per esempio la metilazione del DNA, attraverso varie tecnologie, al fine di individuare le associazioni tra varianti epigenetiche e particolari fenotipi/malattie.

Isole CpG (CpG islands). Regioni genomiche che contengono un'elevata densità di siti CpG, lunghe nei mammiferi generalmente tra le 300 e le 3.000 paia di basi. Si trovano all'interno e nelle vicinanze di circa il 40% dei promotori dei geni di mammifero. Usualmente, le isole CpG non-metilate permettono una normale trascrizione del gene, mentre quelle metilate non permettono la trascrizione del gene.

Imprinting genomico. Indica una modulazione della espressione di una parte del materiale genetico, che può riguardare l'uno o l'altro dei due corredi parentali. Si tratta di un meccanismo di regolazione genica che riguarda un centinaio circa di geni conosciuti, molti dei quali hanno un ruolo rilevante nel differenziamento e nello sviluppo.

Trascrittomica. Studio del trascrittoma, ovvero delle molecole di mRNA prodotte dal genoma nelle diverse popolazioni cellulari.

Proteomica. Studio dell'espressione e della funzione delle proteine prodotte dalle cellule.

Metabolomica. Studio di molecole a basso peso molecolare presenti nelle cellule e nei sistemi biologici.

Microbiomica. Studio dell'interazione tra alimenti e microbiota intestinale (costituito dalla comunità microbica del tratto enterico, composta prevalentemente da batteri, oltre a lieviti, parassiti e virus), e della sua implicazione nello sviluppo di patologie nell'uomo.

altresi modificarne lo stato di metilazione. È stato osservato in modelli animali che una dieta periconcezionale priva di folati, vitamina B12 e metionina induceva obesità in età adulta. Una possibile spiegazione che interpreti questa osservazione va ricercata nell'effetto dell'acido folico su alcuni geni della crescita e dello sviluppo. La supplementazione di acido folico nel periodo periconcezionale è infatti associata a uno stato di metilazione del gene dell'insulin-like growth factor 2 (*IGF2*) che produce uno stato di imprinting dello stesso gene. Tale stato di imprinting determina un potenziale effetto sulla crescita intrauterina e potenziali conseguenze in età adulta, come dimostrato dall'associazione di elevati livelli di metilazione del gene *IGF2* e riduzione del peso alla nascita, ovvero sviluppo di patologie metaboliche e cardiovascolari in età adulta [15].

Oltre a queste, altre scienze "omiche" sono implicate nello studio degli effetti degli stimoli provenienti dall'alimentazione sul genoma, tra queste la "trascrittomica", la "proteomica" e la "metabolomica", anche se ciascuna di esse può in realtà essere variamente ricondotta a una delle tre scienze genomiche nutrizionali sopra analizzate. A queste va aggiunta la "microbiomica", che studia l'interazione tra alimenti e microbiota intestinale, che svolge una serie di funzioni essenziali per il nostro organismo, di tipo metabolico, enzimatico, di protezione e di stimolo verso il sistema immunitario, nonché di eliminazione di tossici. È noto che il microbiota intestinale interagisce con il genoma dell'individuo modulando la risposta dello stesso all'assunzione di alimenti [16].

Conclusioni

L'avvento delle scienze genomiche nutrizionali (nutrigenetica, nutrigenomica, epigenomica nutrizionale), assieme ad altre scienze "omiche", quali la trascrittomica, la proteomica, la metabolomica e la microbiomica, sta fornendo un contributo essenziale nelle conoscenze nell'ambito del rapporto tra geni e nutrizione. Queste hanno infatti permesso di iniziare a comprendere i meccanismi attraverso i quali l'interazione geni-nutrienti determini alcune patologie sia dell'età pediatrica che di quella dell'adulto. Per esempio, inizia a essere sempre meglio conosciuto l'effetto della dieta materna sullo sviluppo del feto prima e del bambino poi, dovuto a modifiche genetiche ed epigenetiche di geni fortemente connessi con la crescita e il metabolismo. In questo ambito, le scienze genomiche nutrizionali sembrano iniziare a chiarire le basi molecolari di fenomeni clinici già noti, quale per esem-

BOX 2. Punti chiave e cosa abbiamo imparato

- > La "nutrigenetica", la "nutrigenomica" e l'"epigenomica nutrizionale" costituiscono un nuovo gruppo di scienze "omiche", le "scienze genomiche nutrizionali", che stanno contribuendo in maniera molto rapida ad aumentare le conoscenze nell'ambito dell'interazione tra geni e nutrienti.
- > È sempre più evidente come l'alimentazione infantile, ma anche materna durante la gravidanza, svolga un ruolo essenziale nella predisposizione allo sviluppo di patologie del metabolismo sia nel bambino che nell'adulto, mediante meccanismi geneticamente determinati.
- > I primi mille giorni costituiscono una finestra di opportunità di intervento in ambito di educazione alla nutrizione, in grado di determinare modifiche sostanziali nella predisposizione a patologie quali l'obesità infantile e la sindrome metabolica dell'adulto, mediante l'induzione di modifiche genetiche ed epigenetiche.
- > Nonostante la rilevante quantità di studi sull'interazione tra geni e alimentazione, non esistono a oggi linee guida validate sulle modalità di utilizzo delle informazioni genomiche nella prescrizione di interventi nutrizionali personalizzati.

pio l'associazione tra un'errata alimentazione materna in gravidanza o il mancato allattamento al seno, e lo sviluppo di obesità infantile o della sindrome metabolica nell'adulto. Tuttavia, nonostante la grande espansione delle conoscenze in quest'ambito, l'applicazione pratica della genetica nutrizionale nell'alimentazione comune non riconosce ancora un approccio validato evidence-based [17]. L'auspicio è che da tutto ciò possano scaturire una serie di interventi di prevenzione e di cura atti a controllare le condizioni cliniche determinate dalla cattiva interazione geni-alimenti, soprattutto mediante la modifica di comportamenti alimentari in alcuni momenti fondamentali della vita dell'individuo, come per esempio nei primi mille giorni [18].

✉ dandebrasi@gmail.com

1. Mutch D M, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J.* 2005 Oct;19(12):1602-16.
2. Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *J Acad Nutr Diet.* 2014 Feb;14(2):299-312.

3. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol.* 2004 Apr;15(2):101-8.
4. Miraglia del Giudice E, Umamo GR, Chiarelli F. Obesità monogeniche. *Prospettive in Pediatria* 2019;194:151-60
5. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep.* 2010 Dec;10(6):498-505.
6. Mathers JC. Nutrigenomics in the modern era. *Proc Nutr Soc.* 2017 Aug;76(3):265-75.
7. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Mar;6(3):223-36.
8. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet.* 2003 Apr;4(4):315-22.
9. Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE, et al. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: the FUNGENUT Study. *Am J Clin Nutr.* 2007 May;85(5):1417-27.
10. Bouwens M, Grootte Bromhaar M, Jansen J, et al. Postprandial dietary lipid-specific effects on human peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jan;91(1):208-17.
11. Palou M, Picó C, Palou A. Leptin as a breast milk component for the prevention of obesity. *Nutr Rev.* 2018 Dec 1;76(12):875-92.

12. Zamanillo R, Sánchez J, Serra F, Palou A. Breast Milk Supply of MicroRNA Associated with Leptin and Adiponectin Is Affected by Maternal Overweight/Obesity and Influences Infancy BMI. *Nutrients.* 2019 Oct 28;11(11). pii: E2589.
13. Suter M, Bocock P, Showalter L, et al. Epigenomics: maternal high-fat diet exposure in utero disrupts peripheral circadian gene expression in nonhuman primates. *FASEB J.* 2011 Feb;25(2):714-26.
14. Suter MA, MA J, Vuguin PM, et al. In utero exposure to a maternal high-fat diet alters the epigenetic histone code in a murine model. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 May;210(5):463.e1-463.e11.
15. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. 2009. *PLoS One.* 2009 Nov 16;4(11):e7845.
16. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, et al. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev.* 2011 Dec;24(2):198-205.
17. Grimaldi KA, van Ommen B, Ordovas JM, et al. Proposed guidelines to evaluate scientific validity and evidence for genotype-based dietary advice. *Genes Nutr.* 2017 Dec 15;12:35.
18. Pietrobelli A, Agosti M; MeNu Group. Nutrition in the First 1000 Days: Ten Practices to Minimize Obesity Emerging from Published Science. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Dec 1;14(12). pii: E1491.

Visite domiciliari: follow-up a 18 anni del programma Nurse Family Partnership a Memphis



In Nurse Family Partnership, il più conosciuto programma di home visiting, un follow-up dell'intervento eseguito nel trial di Memphis ha evidenziato un risparmio medio di oltre 17.000 dollari di spese socio-assistenziali per ogni famiglia con un costo medio per ogni singolo intervento di 12.578 dollari. Il rapporto costo/risparmio per il servizio pubblico era vantaggioso negli interventi con le madri con maggiori risorse interiori di auto-efficacia, padronanza di sé, capacità intellettive, salute mentale con un risparmio di oltre 28.000 dollari, soprattutto per un miglioramento nella pianificazione delle gravidanze. Inoltre, si è rilevato un miglioramento del linguaggio recettivo (ES 0,24), di competenze in matematica (ES 0,38) e in altre competenze cognitive nei bambini le cui madri avevano scarse risorse psicologiche e intellettive [1-2]. L'efficacia massima si è avuta nella sottopopolazione di madri afroamericane alla prima gravidanza con un ridotto funzionamento intellettivo, con scarsa salute mentale e auto-efficacia; tuttavia in questo sottogruppo di madri e bambini la bilancia costi/risparmi per le finanze pubbliche era in perdita di un migliaio di dollari. Basarsi quindi sul risparmio nelle spese socio-assistenziali per l'implementazione del programma sembra non corretto: dovremmo rifiutare il programma di visite domiciliari alle famiglie più bisognose e che riportano più giovamento. Inoltre, i programmi di home visiting dovrebbero selezionare per questo intervento le future madri non solo se primigravide e a rischio di povertà.

1. Kitzman H, Olds DL, Knudtson MD, et al. Prenatal and Infancy Nurse Home Visiting and 18-Year Outcomes of a Randomized Trial. *Pediatrics.* 2019 Dec;144(6). pii: e20183876.
2. Olds DL, Kitzman H, Anson E, et al. Prenatal and Infancy Nurse Home Visiting Effects on Mothers: 18-Year Follow-up of a Randomized Trial. *Pediatrics.* 2019 Dec;144(6). pii: e20183889.