



# UPDATES ON INTESTINO PERMEABILE: LA BARRIERA ALTERATA

## Le cause, gli effetti, la diagnosi, le terapie

Roma, 8 e 9 Novembre 2019

c/o Aula Magna Università Unicusano, Via Don Carlo Gnocchi 3

Evento Patrocinato da



**Dott.ssa MARGHERITA BORSA**

**Nutrizionista**

**Nutrigenetista**

**Master di Nutrizione Clinica**

**Specializzata in Igiene, Patologia Clinica**

**Perfezionamento in Biologia Molecolare**

**Perfezionamento in Nutrizione e Longevità**

**Master in Bioinformatica**

**Docente Università N.Cusano di Roma**

**Già docente Ainuc Accademia di Nutrizione Clinica**

**Già docente SANIS scuola di Nutrizione ed Integrazione nello Sport**



# UPDATES ON INTESTINO PERMEABILE: LA BARRIERA ALTERATA

## Le cause, gli effetti, la diagnosi, le terapie

Roma, 8 e 9 Novembre 2019

c/o Aula Magna Università Unicusano, Via Don Carlo Gnocchi 3

Evento Patrocinato da



**Dott.ssa MARGHERITA BORSA**

# Influenza epigenetica nella Leaky Gut Syndrome

# EPIGENETICA



... il termine fu coniato nel 1942 da Conrad Hal Waddington, per definire: “ ... *lo studio delle modificazioni ereditabili dell’ espressione genica o del fenotipo cellulare, non legate a cambiamenti della struttura del DNA.*”



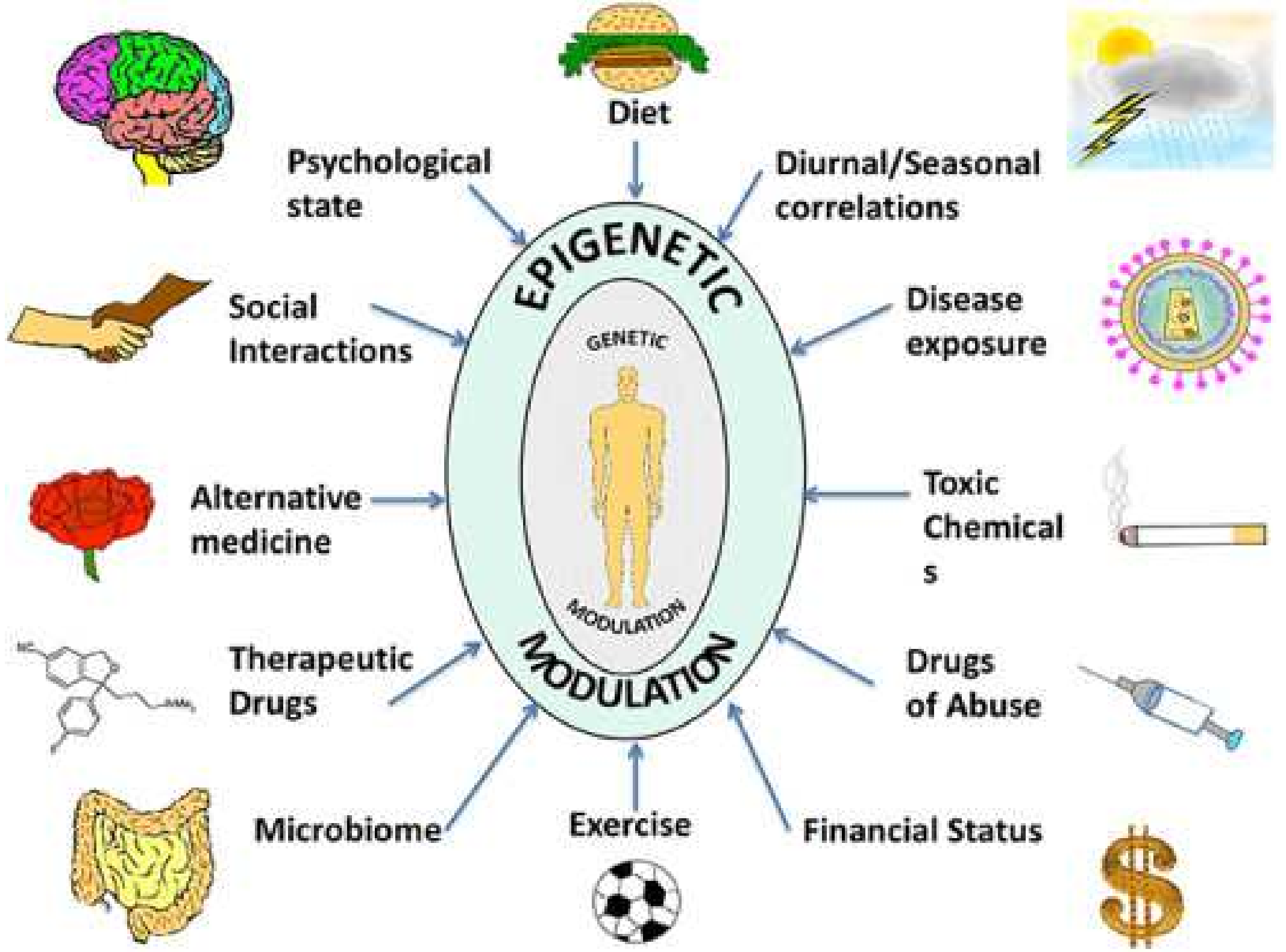
# Epigenetica definizione attuale



Intendiamo oggi per epigenetica lo studio della diversità fenotipica che non comporta differenze del relativo genotipo



Studio dei meccanismi di ereditarietà dove l'informazione genetica non è soltanto dovuta alla sequenza del Dna



# Epigenetica e cancro



- Nelle cellule tumorali si osserva spesso un pattern di metilazione alterato;
- La metilazione di certi geni è associata al loro silenziamento specifico;
- Si osserva inoltre regolazione aberrante di geni coinvolti nel controllo del ciclo cellulare, del differenziamento e/o dell'apoptosi



# EFFETTO EPIGENETICO DELLA RESTRIZIONE CALORICA

**CR altera favorisce** l'espressione di geni coinvolti nella riparazione cellulare, nel turnover e nella sintesi proteica, nella resistenza allo stress e nel metabolismo del glucosio.

Numerosi geni implicati nei meccanismi di stress ossidativo e nell'infiammazione risultano downregolati (Ingram, Anson et al., 2004).

- **In sintesi, il declino delle funzioni cellulari associato all'invecchiamento è attenuato dalla CR (Dirks e Leeuwenburg, 2006).**



# RESTRIZIONE CALORICA

Exp Gerontol. 2013 Nov 6.

## **Caloric restriction and aging stem cells: The stick and the carrot?**

Mazzocchi G, Tevy MF, Borghesan M, Vergini MR, Vinciguerra M.



Caloric restriction is the most powerful anti-aging strategy conserved throughout evolution in the animal kingdom.

Reprogramming stem-like cell states and prolonging the capacity of stem cells to self-renew, proliferate, differentiate, and replace cells in several adult tissues.



# RESTRIZIONE CALORICA

Dirks et al. hanno rilevato che una restrizione calorica dell' 8%



ha già effetti benefici su specifici biomarkers biochimici e infiammatori



# I tre tipi



## «5 su 2»

5 giorni la settimana  
di regime alimentare  
normale  
e 2 (non consecutivi)  
di restrizione calorica



## «DELL'OROLOGIO»

digiuno tutti i giorni,  
nutrendosi solo durante  
una precisa finestra  
di tempo (per esempio  
in un intervallo di 8 ore)



## «MIMA-DIGIUNO»

5 giorni  
ogni  
3-6 mesi

Il digiuno può essere totale (non si mangia niente) o parziale (ne esistono diversi generi, che possono comprendere solo frutta e verdura, solo tè e tisane, eccetera)

Il digiuno prolungato per due giorni separati da almeno una settimana di dieta normale induce:

Protezione da tossine

Morte di molti tipi di cellule cancerogene

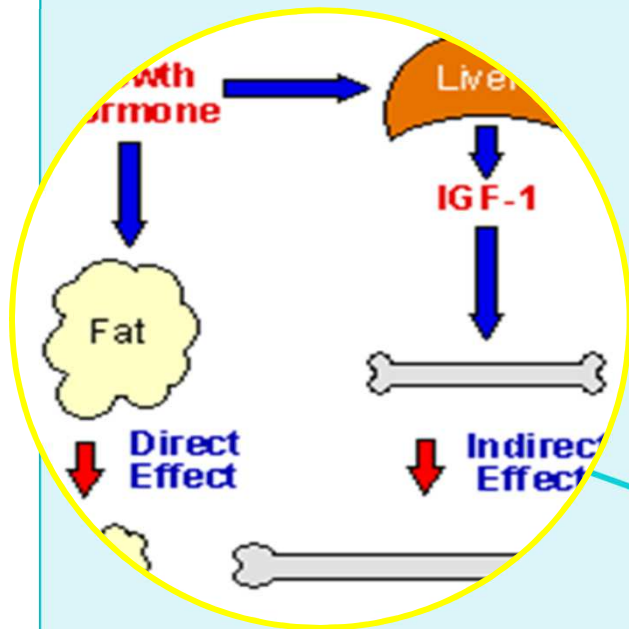
Diminuzione di glucosio

Diminuzione di IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile o somatomedina)

Autofagia



# Digiunare permette di ridurre i livelli di IGF-1



**Attività insulino simile** promuove la proliferazione e la differenziazione cellulare, soprattutto a livello cartilagineo e muscolare.

Bassi livelli di IGF-1 sono associati a un più basso rischio di cancro

# Il digiuno stabilizza un importante soppressore tumorale: la **p53**

- I **soppressori tumorali** impediscono alle cellule sane di diventare cancerose.
- I ricercatori dell'università di Berlino, l'Università Medica di Graz e l'Istituto tedesco di nutrizione umana hanno scoperto che **p53**, che è uno dei più importanti soppressori tumorali, **si accumula nel fegato dopo il digiuno**.
- Essi hanno dimostrato anche che p53 nel fegato svolge un ruolo cruciale **nell'adattamento metabolico del corpo alla fame**



# Digiuno intermittente e microbiota



- Intervento del microbiota intestinale dietro l'effetto dimagrante indotto dal digiuno intermittente?

# Digiuno intermittente e microbiota



- Nei roditori il digiuno intermittente attiva la termogenesi grazie alla stimolazione di un aumento della quantità di grasso bruno.
- Tale effetto sarebbe in realtà mediato dalla flora batterica intestinale dato che negli animali nei quali sia stata sperimentalmente indotta una disbiosi intestinale, tale effetto non si manifesta.

# Digiuno intermittente e microbiota



- La trasformazione del grasso bianco in grasso bruno da cui dipende l'aumento di termogenesi – cui conseguono la perdita di peso e la correzione dei markers metabolici di insulinoresistenza – sarebbe da attribuirsi al protocollo alimentare utilizzato (alimentazione a giorni alterni).



# Digiuno intermittente e leaky gut syndrome



- Il digiuno intermittente, digiuni più lunghi di più giorni e diete che imitano il digiuno hanno dimostrato migliorare la funzione di barriera intestinale, aumentare la diversità microbica, invertire il processo di infiammazione intestinale.

# Inflammatione cronica

- *Aging*, rivela che **limitare le calorie del 25 per cento** in individui sani non obesi per oltre due anni, pur mantenendo un adeguato apporto di proteine, vitamine e minerali, può significativamente ridurre **l'inflammatione cronica** senza influenzare negativamente altre parti del sistema immunitario



## Yeast



**Periodic fasting**

↑ Stress-resistance  
↑ Lifespan

## Mouse



**Periodic fasting mimicking diet**

↑ Multi-system regeneration

↓ Adiposity  
↓ Cancer  
↓ Inflammatory diseases  
↑ Immune & cognitive rejuvenation  
↑ Lifespan

## Human



↑ Regeneration markers

Risk factors/  
Biomarkers  
↓ Diabetes  
↓ CVD  
↓ Cancer  
↓ Aging

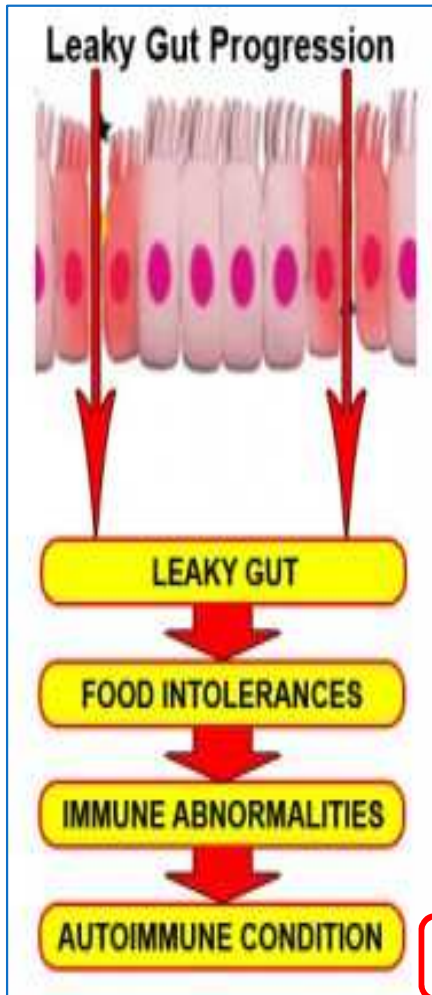
# CELL METABOLISM

- Lo **schema calorico** prevede che il primo giorno si assumano circa:
  - ↓
- 1000 kilocalorie, divise tra 34% di carboidrati, 56% di grassi e 10% di proteine.
  - ↓
- Nei 4 giorni successivi si scende a 750 kilocalorie, divise tra 47% di carboidrati, 44% di grassi e 9% di proteine.



# Effetti epigenetici nella leaky gut.

## La leaky gut è legata a:



ulcere gastriche;  
diarrea infettiva;  
sindrome dell'intestino irritabile;  
malattie infiammatorie intestinali (Crohn e rettocolite ulcerosa);  
celiachia;  
cancro esofageo e colon-rettale;  
allergie;  
infezioni respiratorie;  
artrite;  
malattie metaboliche (steatosi epatica, diabete di tipo II);  
malattie cardiache;  
malattie autoimmuni;  
morbo di Parkinson;  
sindrome da stanchezza cronica;  
obesità.

# La leaky gut alla base di patologie mediante



Meccanismi epigenetici

Meccanismi genetici

Meccanismi immunologici aberranti.

# Cancro colon rettale: meccanismi molecolari

Instabilità dei microsatelliti (MSI).

I microsatelliti sono brevi sequenze ripetute di DNA presenti normalmente nel genoma umano.

I microsatelliti possono diventare in maniera anomala più corti o più lunghi rendendo il DNA instabile.

# Cancro colon rettale: meccanismi molecolari

L'instabilità da microsatelliti si ritrova nel 15% circa dei casi sporadici di cancro del colon, ma rappresenta la principale alterazione genetica (>95%) nella sindrome di Lynch (carcinoma del colon-retto ereditario non poliposico).

Questi microsatelliti potrebbero essere correlati ad induzione batterica intestinale come da *E. coli* genotossico .

Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, Boury M, Oswald E, Nougayrède J-P. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107: 11537– 11542.



# Cancro colon rettale: meccanismi molecolari

- Accumulo di mutazioni in oncogeni e geni oncosoppressori.

- Perdita del gene APC (*Adenomatous Polyposis Coli*), che favorisce l'adesione cellulare e regola la proliferazione, con conseguente perdita dell'inibizione da contatto



eccessiva proliferazione cellulare

- Mutazione del gene K-RAS, ruolo nella trasduzione del segnale intracellulare

# Instabilità cromosomica indotta da batteri

Alcuni ceppi di batteri hanno capacità di produrre specie reattive dell'ossigeno con conseguente danno al DNA e inducono instabilità cromosomica come *Enterococcus faecalis*.

Wang X, Yang Y, Moore DR, Nimmo SL, Lightfoot SA, Huycke MM. 4-hydroxy-2-nonenal mediates genotoxicity and bystander effects caused by *Enterococcus faecalis*-infected macrophages.

Gastroenterology 2012; 142: 543– 551.

Yang Y, Wang X, Huycke T, Moore DR, Lightfoot SA, Huycke MM. Colon macrophages polarized by commensal bacteria cause colitis and cancer through the bystander effect. Transl Oncol 2013; 6: 596– 606.

# Instabilità cromosomica indotta da batteri

L'ipermetilazione del genoma globale porta allo spegnersi di alcuni geni oncosoppressori.

Il genere batterico Flavinofractor (batterio anaerobio Gram positivo) è stato inversamente correlato con la metilazione dei geni mentre

Peptostreptococcus e Schwartzia sono stati direttamente correlati alla metilazione genica correlata al colon-retto.

# Instabilità cromosomica indotta da batteri

circa il 16% dei tumori è stato riconosciuto essere causato da microbi.

*H. pylori* può contribuire all'adenocarcinoma e linfoma MALT.



Quindi la regolazione epigenetica degli oncogeni, dei mediatori proinfiammatori, dei soppressori tumorali e dei geni di riparazione si identificano come meccanismo significativo con cui si perde l'equilibrio omeostatico in seguito alla disbiosi.

## **The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases.**

An overabundance of calories and some macronutrients typical of the Western dietetic pattern increase gut inflammation, whereas several micronutrients characteristic of the Mediterranean Diet have the potential to modulate gut inflammation, according to recent evidence.

# EFFETTO DELLA DIETA E MICROBIOMA

NOI SIAMO QUELLO CHE MANGIANO I NOSTRI  
BATTERI!!!!!!!

Una dieta a lungo termine, ricca di carboidrati (pasta, patate e zuccheri) è in grado di aumentare la quota di microorganismi appartenenti al genere *Prevotella*.

Al contrario una dieta ricca di proteine, soprattutto carne, è in grado di aumentare la popolazione di microorganismi appartenenti al genere dei *Bacteroides*.

Studi recenti hanno messo in luce che cambiamenti a breve termine della dieta (circa 10 giorni) sono in grado di influenzare fortemente la composizione del nostro microbioma intestinale.

# EFFETTO DELLA DIETA E MICROBIOMA

L'arricchimento della dieta con fibre vegetali (broccoli, porri, cipolle, finocchi, carote, ecc), frutta e verdura consumati crudi e l'assunzione di cibi fermentati (yogurt, kefir, lievito madre, crauti, ecc..)



favorisce la crescita di microorganismi benefici quali *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* e *Clostridium*.

Il consumo eccessivo di alimenti prevalentemente di origine industriale e di alcolici sono noti alterare negativamente il microbioma.

# Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review.



- Int J Clin Pract. 2019 Oct;73(10):e13385. doi: 10.1111/ijcp.13385. Epub 2019 Jul 5.
- Leech B<sup>1</sup>, McIntyre E<sup>1</sup>, Steel A<sup>1</sup>, Sibbritt D<sup>1</sup>.
- **Author information**
- <sup>1</sup>Faculty of Health, Australian Research Centre in Complementary and Integrative Medicine, University of Technology Sydney, Ultimo, New South Wales, Australia



# Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review.

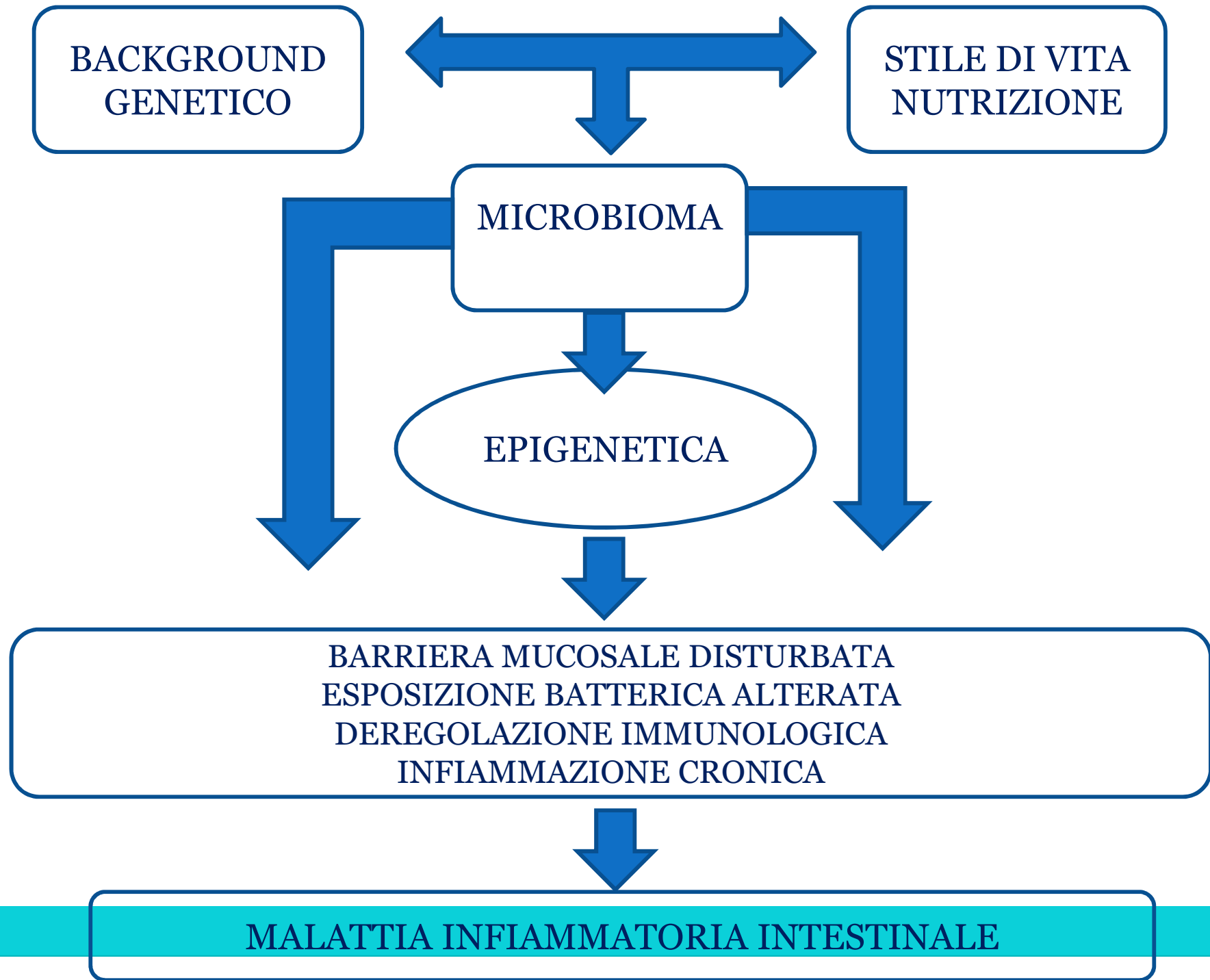


- Questa recensione identifica una serie di potenziali fattori di rischio per la permeabilità intestinale, che vanno dai biomarcatori, alle misurazioni antropometriche, dati demografici, dieta e malattie croniche.

## **Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review.**



- Livelli elevati di marker proinfiammatori, dislipidemia, iperglicemia, insulino-resistenza, obesità, consumo di una dieta di tipo occidentale sono stati identificati come i più forti fattori di rischio per l'alterata integrità intestinale.



# Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease



- *Nutrients* **2019**, *11*(7), 1613;
- <https://doi.org/10.3390/nu11071613>
- Review
- by Ronald D. Hills, Jr., Benjamin A. Pontefract, Hillary R. Mishcon, Cody A. Black, Steven C. Sutton and Cory R. Theberge

# Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease



- Livelli elevati di interleuchina 6 e livelli plasmatici di endotossina lipopolisaccaridica (LPS), tipico dei batteri gram-negativi, sono risultati elevati in pazienti con permeabilità intestinale, analogo a quello che si osserva nella celiachia.

# Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease



- Si ipotizza che lo stress psicologico possa aggravare la condizione infiammatoria permettendo la traslocazione di prodotti batterici tossici attraverso l'epitelio intestinale e quindi consentire alle tossine e agli antigeni presenti nel lume gastrointestinale di entrare nel flusso sanguigno.

# Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease



- Lattobacilli e bifidobatteri possono limitare lo sviluppo di malattie autoimmuni in soggetti geneticamente sensibili e lo sviluppo del fegato grasso negli individui obesi.
- Il consumo eccessivo di alcol provoca permeabilità intestinale riducendo l'espressione di REG3, una proteina battericida normalmente responsabile della limitazione della colonizzazione della mucosa dei batteri luminali.

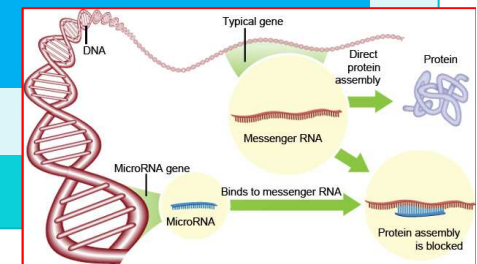
# Diete epigenetiche

- Una dieta ricca di proteine del latte e' associata ad alti livelli plasmatici di IGF-1 mentre restrizione calorica riduce la sintesi di IGF-I, PDGF (fattore di crescita piastrinico), IL-6.

CIBO



- modulare la sintesi di fattori di crescita e di citochine infiammatorie a loro volta responsabili dell'insorgenza di tumori e di numerose patologie degenerative.





# Profili di espressione genica



- Diversi SNP sono stati associati a malattie croniche comuni attraverso l'interazione con l'assunzione di macro e micronutrienti, o con il consumo di particolari alimenti e modelli dietetici.

Genes	Polymorphisms	Alleles	Diet interactions	Putative disease risks	Ref.
<i>TAS1R2</i>	rs35874116	G	High carbohydrate	Hypertriglyceridemia	[16]
<i>CD36</i>	rs1761667	A	High fat, SFA	Hypercholesterolemia	[17]
<i>MTHFR</i>	rs1801133	T	Low folate, vitamin B <sub>6</sub> , and vitamin B <sub>12</sub>	Breast cancer	[18]
<i>MTR</i>	rs1805087	G	Low folate, vitamin B <sub>6</sub> , and vitamin B <sub>12</sub>	Breast cancer	[18]
<i>VDR</i>	rs1544410	A	Low calcium	Osteoporosis	[22]
<i>APOC3</i>	rs5128	C	Western dietary pattern	Metabolic syndrome	[23]
<i>APOA1</i>	rs670, rs5069	A, T	Western dietary pattern	Metabolic syndrome	[24]
<i>CYP1A2</i>	rs762551	C	Moderate and heavy coffee drink	Hypertension, CVD	[25, 26]
<i>FTO</i>	rs9939609	T	Low adherence to Mediterranean diet	T2DM	[106]
<i>MC4R</i>	rs17782313	T	Low adherence to Mediterranean diet	T2DM	[106]
<i>FTO</i>	rs9939609	A	High fat	Obesity	[107, 108]
<i>FTO</i>	rs8050136	A	High carbohydrate	Obesity	[109]
<i>MC4R</i>	rs12970134	A	Western dietary pattern and high SFA	Metabolic syndrome	[110]
<i>APOB</i>	rs512535	G	High fat	Metabolic syndrome	[111]
<i>TCF7L2</i>	rs7903146	T	High dessert and milk	T2DM	[112]
<i>TCF7L2</i>	rs7903146	T	High SFA	Metabolic syndrome	[113]
<i>LCT</i>	rs4988235	T	High dairy products	Obesity	[114]
<i>PPARG</i>	rs1801282	G	High fat	Obesity	[115]
<i>PNPLA3</i>	rs739409	G	High carbohydrate	NAFLD	[116]
<i>TXN</i>	rs2301241	T	Low vitamin E	Abdominal obesity	[117]

*MTHFR*, methylenetetrahydrofolate reductase; *MTR*, methionine synthase; *FTO*, fat mass and obesity associated; *MC4R*, melanocortin 4 receptor; *APOC3*, apolipoprotein C3; *APOA1*, apolipoprotein A1; *APOB*, apolipoprotein B; *CD36*, cluster of differentiation 36; *TCF7L2*, transcription factor 7 like 2; *LCT*, lactase; *PPARG*, peroxisome proliferator activated receptor gamma; *PNPLA3*, patatin like phospholipase domain containing 3; *TAS1R2*, taste 1 receptor member 2; *VDR*, vitamin D receptor; *CYP1A2*, cytochrome P450 family 1 subfamily A member 2; *TXN*, thioredoxin; SFA, saturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; T2DM, type 2 diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease.

# Profili di espressione genica



- Sono stati studiati gli effetti di diversi SNPs su perdita di peso, recupero di peso e miglioramenti metabolici analizzando i lipidi sierici e la resistenza all'insulina.
- Queste indagini includono polimorfismi contenuti o vicini a geni coinvolti nella regolazione dell'assunzione di cibo, nel metabolismo lipidico e lipoproteico, nella via di segnalazione dell'insulina, nell'omeostasi del glucosio, nella risposta infiammatoria, nel metabolismo degli aminoacidi e nel ciclo circadiano.

# Profili di espressione genica



- Individui con rischio genetico basso per diabete di tipo 2 hanno avuto maggiori miglioramenti nella resistenza all'insulina e nella funzionalità delle cellule beta quando consumavano una dieta a basso contenuto di proteine .
- Soggetti con rischio maggiore presentavano aumenti maggiori nel glucosio a digiuno quando consumavano una dieta ricca di grassi.

# Profili di espressione genica



- Nel genoma umano, un numero elevato di geni sono coinvolti nell'obesità, ma il gene FTO (*Fat mass and obesity-associated gene*) è sicuramente uno dei più importanti.
- Questo gene, ampiamente espresso in diversi tessuti fetali e adulti, si trova sul cromosoma 16 (16q12.2) e codifica per l'enzima diossigenasi.

# Profili di espressione genica



- Enzima è coinvolto nella differenziazione degli adipociti contribuendo notevolmente all'accumulo di grasso corporeo.
- Nella regolazione dell'omeostasi energetica e del metabolismo, aumentando anche l'assunzione di cibo.

# Profili di espressione genica



- Nella riparazione del DNA.
- La variante rs9939609 è tra le più note. E' localizzata nel primo introne del gene e, nel 2007, è stato associata per la prima volta alla massa corporea.

# Profili di espressione genica



- Il genotipo dello SNP rs9939609 del gene FTO:
- TT – individuo omozigote per l'allele protettivo;
- AT – individuo eterozigote per l'allele di rischio;
- AA – individuo omozigote per l'allele di rischio.



# Profili di espressione genica



- Gli individui portatori del polimorfismo a rischio hanno una probabilità di divenire obesi del 22% superiore (sia adulti che bambini) rispetto ai non portatori.
- L'ingestione di acidi grassi saturi interagisce con l'allele di rischio del gene FTO modulando il BMI.

# Profili di espressione genica



- questo SNP è incluso tra i fattori etiologici genetici nello sviluppo sia della sindrome metabolica che del diabete di tipo 2.

Genes	Polymorphisms	Alleles	Diet interactions	Dietary responses	Ref.
<i>FTO</i>	rs1558902	A	High protein	Greater weight loss	[118]
<i>FTO</i>	rs1558902	A	Low fat	Less reductions in insulin and HOMA-IR	[119]
<i>TCF7L2</i>	rs7903146	T	High fat	Smaller weight loss and HOMA-IR	[120]
<i>APOA5</i>	rs964184	G	Low fat	Greater reduction in TC and LDL-c	[121]
<i>GIPR</i>	rs2287019	T	Low fat	Greater weight loss and greater decreases in glucose, insulin and HOMA-IR	[122]
<i>CETP</i>	rs3764261	C	High fat	Larger increases in HDL-c and decreases in triglycerides	[123]
<i>DHCR7</i>	rs12785878	T	High protein	Greater decreases in insulin and HOMA-IR	[124]
<i>LIPC</i>	rs2070895	A	Low fat	Higher decreases in TC and LDL-c and a lower increase in HDL-c	[125]
<i>PPM1K</i>	rs1440581	C	High fat	Less weight loss and smaller decreases in insulin and HOMA-IR	[126]
<i>TFAP2B</i>	rs987237	G	High protein	Higher weight regains	[127]
<i>IRS1</i>	rs2943641	C	High carbohydrate	Greater decreases in insulin, HOMA-IR and weight loss	[128]
<i>PCSK7</i>	rs236918	G	High carbohydrate	Higher decreases in insulin and HOMA-IR	[129]
<i>MTNR1B</i>	rs10830963	G	High protein	Lower weight loss in women	[130]
<i>IL6</i>	rs2069827	C	Mediterranean diet	Lower weight gains	[131]

*FTO*, fat mass and obesity associated; *TCF7L2*, transcription factor 7 like 2; *APOA5*, apolipoprotein A5; *GIPR*, gastric inhibitory polypeptide receptor; *CETP*, cholesteryl ester transfer protein; *DHCR7*, 7-dehydrocholesterol reductase; *LIPC*, lipase C, hepatic type; *PPM1K*, protein phosphatase, Mg<sup>2+</sup>/Mn<sup>2+</sup> dependent 1K; *TFAP2B*, transcription factor AP-2 beta; *IRS1*, insulin receptor substrate 1; *PCSK7*, proprotein convertase subtilisin/kexin type 7; *MTNR1B*, melatonin receptor 1B; *IL6*, interleukin-6; TC, total cholesterol; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

Dietary factors	Target genes	Expression changes	Putative disease risks	Ref.
Low protein	<i>NR1H3</i>	-	T2DM	[47]
Low protein	<i>HSD11B1, PCK1</i>	+	T2DM	[47]
Choline and folate deficiency	<i>PPARGA</i>	-	NAFLD	[48]
Chromium deficiency	Insulin signaling genes	-	T2DM	[49]
Selenium deficiency	<i>TLR2, ICAM1</i>	+	CVD	[50]
Vitamin B <sub>12</sub> deficiency	<i>SREBF1, LDLR</i>	+	Dyslipidemia	[51]
Vitamin A deficiency	<i>GATA4</i>	-	CVD	[52]
High fat and high sugar	<i>LEP, SREBF1, PLIN</i>	+	Obesity	[65]
High fat	<i>OPRM1, PENK, DAT</i>	+	Obesity	[74]
Low protein	<i>CYP7A1</i>	-	Dyslipidemia	[75]
Selenium deficiency	<i>VHL</i>	-	Cancer	[79]
Vitamin D deficiency	<i>NFKBIA</i>	-	T2DM	[80]
High SFA	<i>TNFA, IL6</i>	+	CVD	[132]
High SFA	Proinflammatory "obesity-linked" genes	+	Obesity-related inflammation	[133]
High SFA	<i>PPARGC1A</i>	-	NAFLD	[134]
High SFA	<i>ADGRE1</i>	+	Obesity-related inflammation	[134]
High fat	<i>LEPR, NPY</i>	+	Obesity	[135]
High fat	<i>TH, DRD4</i>	+	Obesity	[136]
High fat rich in lard	<i>OPN, ADGRE1, TNFA, NFKB1</i>	+	Obesity-related inflammation and insulin resistance	[137]
High fat rich in lard	<i>OPN, TLR2, TLR4, TNFA</i>	+	Obesity-related inflammation and insulin resistance	[138]
High fat and high sugar	<i>DRD2</i>	-	Obesity	[139]
High fat and high sugar	<i>NPY</i>	+	Obesity	[140]
High fat and high sugar	<i>POMC</i>	-	Obesity	[140]
High carbohydrate	<i>FGF21</i>	+	NAFLD	[141]
Low folate and choline	Genes involved in cellular proliferation	+	Liver cancer	[142]
Western diet plus vitamin D deficiency	<i>TLR2, TLR4, TLR9, IL1B, IL4, IL6, RETN</i>	+	NAFLD	[143]
Choline and folate deficiency	<i>APOE, FOXA1, FOXA2</i>	-	NAFLD	[144]

SFA, saturated fatty acids; *TNFA*, tumor necrosis factor alpha; *IL6*, interleukin-6; *PPARGC1A*, peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1 alpha; *ADGRE1*, adhesion G protein-coupled receptor E1; *LEPR*, leptin receptor; *NPY*, neuropeptide Y; *TH*, tyrosine hydroxylase; *DRD4*, dopamine receptor D4; *OPRM1*, opioid receptor, mu 1; *PENK*, preproenkephalin; *DAT*, dopamine transporter; *OPN*, osteopontin; *NFKB1*, nuclear factor kappa B subunit 1; *TLR2*, toll-like receptor 2; *TLR4*, toll-like receptor 4; *DRD2*, dopamine receptor D2; *POMC*, proopiomelanocortin; *LEP*, leptin; *SREBF1*, sterol regulatory element binding transcription factor 1; *PLIN*, perilipin; *FGF21*, fibroblast growth factor 21; *CYP7A1*, cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1; *NR1H3*, nuclear receptor subfamily 1 group H member 3; *HSD11B1*, hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 1; *PCK1*, phosphoenolpyruvate carboxykinase 1; *TLR9*, toll-like receptor 9; *IL1B*, interleukin-1 beta; *IL4*, interleukin-4; *RETN*, resistin; *APOE*, apolipoprotein E; *FOXA1*, forkhead box A1; *FOXA2*, forkhead box A2; *PPARA*, peroxisome proliferator activated receptor alpha; *LDLR*, low-density lipoprotein receptor; *NFKBIA*, NFKB inhibitor alpha; *GATA4*, GATA binding protein 4; *ICAM1*, intercellular adhesion molecule 1; *VHL*, von Hippel-Lindau; CVD, cardiovascular disease; T2DM, type 2 diabetes mellitus; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

# L'influenza della dieta nel profilo di espressione genica



- Diete occidentali ricche di grassi saturi hanno avuto come conseguenza non solo l'obesità, ma anche il **comportamento depressivo.**
- Il comportamento depressivo associato all'obesità indotta dalla dieta dipende dal microbiota intestinale, perché gli effetti sono attenuati dal trattamento antibiotico.

Nutritional interventions	Target genes	Expression changes	Potential health effects	Ref.
Mediterranean diet	<i>NFKB1, IKBKB, MMP9, IL1B, MAPK8, XBP1</i>	-	Anti-inflammatory, antiatherogenic	[53]
Mediterranean diet plus olive oil	<i>NFKB1, MMP9, TNFA</i>	-	Anti-inflammatory, antiatherogenic	[55]
Mediterranean diet	<i>NFE2L2, SOD1, SOD2, TXNRD1</i>	-	Anti-inflammatory, antioxidant	[54]
High MUFA	<i>APOBR</i>	-	Antilipidemic, antiatherogenic	[56]
Energy-restricted diet plus EPA	<i>IL10</i>	+	Anti-inflammatory	[58]
High PUFA	<i>POMC, GALP</i>	+	Antiobesity	[57]
High PUFA	<i>HCRT, MCH</i>	-	Antiobesity	[57]
Energy-restricted diet plus EPA and $\alpha$ -lipoic acid	Lipid catabolism genes	+	Antilipidemic	[59]
Energy-restricted diet plus EPA and $\alpha$ -lipoic acid	Lipid storage genes	-	Anti-lipidemic	[59]
High protein	<i>PPARGC1A, PCK1, GSTA, CPT1A</i>	+	Antisteatotic	[60, 61]
High protein	<i>FGF21, SCD1</i>	-	Antisteatotic	[60, 61]
Curcumin	<i>MMP-9, MMP-13, EMMPRIN</i>	-	Antiatherogenic, anticancer	[62, 63]
Resveratrol	<i>EMMPRIN</i>	-	Antiatherogenic	[64]
Apple polyphenols	<i>LEP, SREBF1, PLIN</i>	-	Antiobesity	[65]
Apple polyphenols	<i>PPARGC1A, AQP7, AEBP1</i>	+	Antiobesity	[65]
Flavonoid-fish oil supplement	Phagocytosis-related inflammatory genes	-	Anti-inflammatory	[145]
High n-3/n-6 PUFA ratio	<i>TLR4, TNFA, IL6, CRP</i>	-	Anti-inflammatory, antidiabetic	[146]
EGCG	<i>MMP9, MMP2</i>	-	Antitumorigenic	[147, 148]
Theaflavin	<i>MMP2</i>	-	Antitumorigenic	[149]
Resveratrol	<i>FASN</i>	-	Antisteatotic	[150]
Sulforaphane	<i>EGR1</i>	+	Anticancer	[151]
Genistein	<i>P21, P16</i>	+	Anticancer	[152]
Genistein	<i>BMI1, c-MYC</i>	-	Anticancer	[152]

MUFA, monounsaturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids; *NFKB1*, nuclear factor kappa B subunit 1; *IKBKB*, inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase beta; *MMP9*, matrix metalloproteinase 9; *IL1B*, interleukin 1 beta; *MAPK8 (JNK1)*, mitogen-activated protein kinase 8; *XBP1*, X-box binding protein 1; *TNFA*, tumor necrosis factor alpha; *APOBR*, apolipoprotein B receptor; *NFE2L2*, nuclear factor, erythroid 2 like 2; *SOD1*, superoxide dismutase 1; *SOD2*, superoxide dismutase 2; *TXNRD1*, thioredoxin reductase 1; *IL10*, interleukin 10; *POMC*, proopiomelanocortin; *GALP*, galanin like peptide; *HCRT*, hypocretin neuropeptide precursor; *MCH*, melanin-concentrating hormone; *PPARGC1A*, peroxisome proliferative activated receptor, gamma, coactivator 1 alpha; *PCK1*, phosphoenolpyruvatecarboxykinase 1; *GSTA*, glutathione S-transferase cluster; *CPT1A*, carnitine palmitoyltransferase 1A; *FGF21*, fibroblast growth factor 21; *SCD1*, stearoyl-coenzyme A desaturase 1; *TLR4*, toll-like receptor 4; *IL6*, interleukin 6; *CRP*, C-reactive protein; *MMP2*, matrix metalloproteinase 2; *MMP13*, matrix metalloproteinase 13; *EMMPRIN*, extracellular matrix metalloproteinase inducer; *FASN*, fatty acid synthase; *EGR1*, early growth response 1; *LEP*, leptin; *SREBF1*, sterol regulatory element binding transcription factor 1; *PLIN*, perilipin; *AQP7*, aquaporin 7; *AEBP1*, adipocyte enhancer binding protein 1.

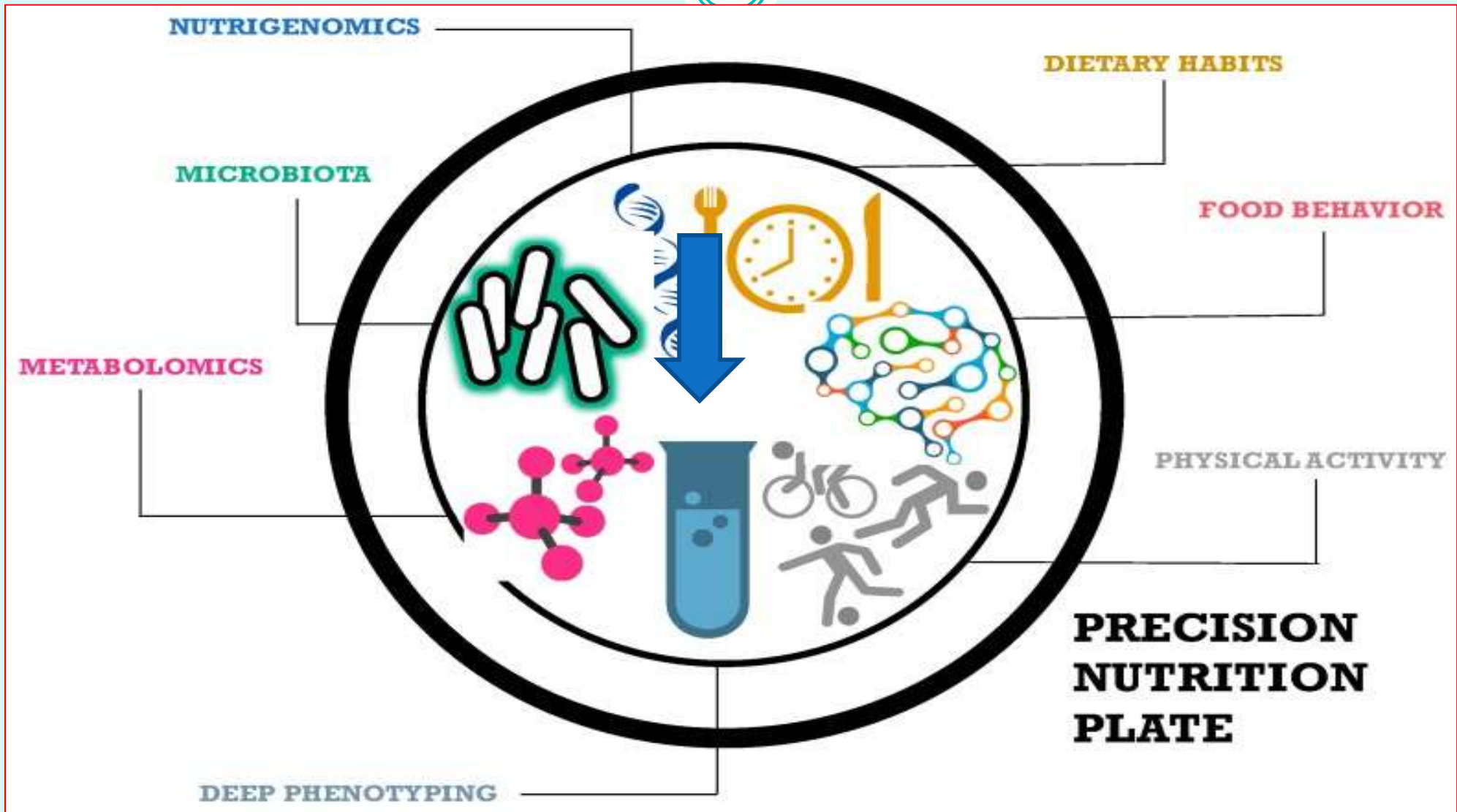
# Prospettive future della nutrizione personalizzata



- Studi in vitro dimostrano che gli effetti della supplementazione di acidi grassi omega-3 sulla *clearance* dei trigliceridi plasmatici attraverso l'aumento del tasso di trascrizione del gene della lipoproteina lipasi (LPL), dipendono dalla presenza del polimorfismo L162V nel gene del recettore alfa (PPARA) attivato dal proliferatore del perossisoma.
- I livelli di espressione genica di PPARA e apolipoproteina A1 (APOA1) sono influenzati dal polimorfismo PPARA L162V dopo la supplementazione di acidi grassi omega-3.



# Prospettive future della nutrizione personalizzata





# Prospettive future della nutrizione personalizzata

## Società Internazionale di Nutrigenetica/Nutrigenomica



STRATIFIED NUTRITION

**Stratificazione nei sottogruppi età, sesso e altri determinanti sociali**

INDIVIDUALIZED NUTRITION

**Caratterizzazione fenotipica dettagliata**

GENOTYPE-DIRECTED NUTRITION

**Nutrizione basata sulla caratterizzazione delle varianti genetiche rare con alta penetranza e impatto sulla risposta individuale a particolari alimenti.**



*Grazie per l'attenzione!*

*info@margheritaborsa.it*

*3343335197*



**Dott.ssa Margherita Borsa**  
**Nutrizionista - Torino**  
**[www.margheritaborsa.it](http://www.margheritaborsa.it)**