

## Génomique nutritionnelle

Milly Ryan-Harshman, Ph.D., R.D.

Depuis bon nombre d'années, les nutritionnistes se basent sur les antécédents familiaux des patients pour planifier des régimes alimentaires qui visent à ralentir ou à arrêter la progression de maladies chroniques, comme les maladies cardiovasculaires (MCV). L'entrée en scène récente de la génomique nutritionnelle a contribué à accroître la capacité de ces professionnels de la santé à comprendre les influences sous-jacentes de la génétique sur les maladies chroniques. À mesure que s'accumulent les preuves d'interaction entre les gènes et l'environnement, dont fait partie la nutrition, la planification alimentaire risque de s'adapter davantage au profil génétique personnel des clients.

L'intégration de biologie moléculaire et de génétique aux secteurs traditionnels de physiologie et d'épidémiologie nutritionnelle commence à aider les chercheurs à réaliser le plus important objectif de la génomique nutritionnelle : prévenir ou améliorer des conditions chroniques complexes comme l'obésité, le diabète de type 2, les MCV et le cancer, en faisant des recommandations alimentaires spécifiques qui sont propres à des groupes de personnes qui affichent un certain profil génétique<sup>1,2</sup>. La génomique nutritionnelle compte deux sous-spécialités : la nutriginomique, qui se concentre sur l'investigation du rôle des nutriments dans l'expression génétique, et la nutriginétique, qui se concentre sur les réactions individuelles aux nutriments qui sont influencées par des polymorphismes génétiques<sup>3</sup>.

La recherche scientifique a identifié quelques gènes importants et leurs fonctions, mais n'a pas encore réussi à identifier les interactions épistatiques (gène-gène) et à comprendre l'influence épigénétique<sup>4,5</sup>. L'épistasie se définit comme l'interaction d'au moins deux gènes non allèles qui produit un effet mesurable sur un caractère<sup>4</sup>. L'épigénétique se définit comme « un secteur scientifique émergent qui étudie les changements transmissibles d'une génération à une autre causés par l'activation et la désactivation des gènes sans altération des séquences sous-jacentes d'ADN »<sup>6</sup>. Les maladies chroniques sont d'excellents modèles pour permettre d'illustrer que les interactions gène-gène sont courantes, que les interactions gène-alimentation ont une influence sur la survenue et sur la gravité de maladies chroniques, et que l'alimentation de la mère, laquelle est également soumise à la génétique, a aussi une influence sur ses enfants<sup>4</sup>. Qu'ont donc appris les scientifiques, jusqu'à maintenant, sur les gènes, sur l'alimentation et sur les interactions ?

### Maladie cardiovasculaire

Il existe des facteurs de risque modifiables susceptibles d'avoir une influence sur les maladies cardiovasculaires. On pense à l'alimentation et aux lipides sanguins athérogéniques, à l'activité physique, à l'obésité, au diabète de type 2, à l'homocystéine, au tabagisme et même à la caféine. Une alimentation athérogénique compte une teneur élevée en gras saturés et faible en légumes, en fruits et en grains; ce type d'alimentation fera augmenter les taux sanguins de lipoprotéines de faible densité (cholestérol-LDL). L'oxydation des LDL entraîne une réaction inflammatoire qui provoque le développement de cellules mousseuses, lesquelles se fixent à la paroi artérielle et se solidifient par minéralisation. Cela entraîne la formation de plaque ou d'athérosclérose, d'hypertension et de dommages artériels qui mènent à la crise cardiaque ou à l'AVC<sup>7</sup>.

**Lipides sanguins.** Généralement, on suggérerait aux personnes chez qui on décelait des taux élevés de cholestérol LDL d'observer une alimentation faible en gras et forte en glucides. Certaines d'entre elles voyaient leur état empirer à la suite d'une telle intervention alimentaire. La génétique a révélé que les personnes de phénotype B répondent bien à une approche alimentaire faible en gras, car dans ce cas, l'apolipoprotéine B, l'une des principales composantes des LDL, est plus élevée et l'apolipoprotéine A-1, la principale composante des lipoprotéines de haute densité (HDL) est moindre. Toutefois, les personnes de phénotype A marquent une tendance à convertir le sous-type LDL de la particule LDL

plus grosse et flottante qui ne semble poser aucun risque de cardiopathie ischémique en une petite particule LDL dense qui en fait croître le risque<sup>8,9</sup>. D'autres recherches<sup>9</sup> ont démontré que les porteurs d'un allèle A au gène APOA1 dont les taux de cholestérol HDL sont faibles peuvent bénéficier d'une alimentation à teneur plus élevée en acides gras polyinsaturés (AGPI), mais que les femmes chez qui l'allèle G est répandue présentaient des taux de cholestérol HDL plus élevés lorsque les AGPI comptaient pour moins de 4 % de leur apport énergétique total (allèle GG) ou pour plus de 8 % de leur apport énergétique total (allèle GA). En dépit des nombreux gènes et variances génétiques déjà identifiés comme contributeurs possibles aux MCV, faisant des MCV une question très complexe, Corella et Ordovas<sup>10</sup> avancent que de grands progrès ont été réalisés pour obtenir des preuves scientifiques sur les facteurs de risque génétiques et semblent abonder dans le même sens que d'autres chercheurs<sup>11,12</sup> pour dire qu'aucune alimentation n'est parfaite, mais que l'intervention alimentaire doit tout de même être étudiée chez certains groupes choisis qui sont génétiquement susceptibles avant de pouvoir appliquer la génomique nutritionnelle à la prévention et au traitement de MCV<sup>10</sup>.

**Activité physique.** L'adoption d'un style de vie sain inclut une recommandation d'augmenter l'activité physique. Les éléments clés de la forme physique sont la flexibilité, la force musculaire, l'endurance musculaire et l'endurance cardiorespiratoire. Généralement parlant, l'entraînement cardiorespiratoire accroît la capacité du cœur et des poumons d'acheminer l'oxygène aux muscles; de façon courante, il est possible d'en mesurer une amélioration par les changements enregistrés au niveau de la consommation d'oxygène (poumons) et du volume systolique (cœur). La carte génique humaine des phénotypes liés à la performance et à la forme physique<sup>13</sup> indique que les données génétiques s'accumulent au sujet de l'endurance cardiorespiratoire et des traits de performance musculaire. Les études de performance physique à l'exercice examinent la fréquence cardiaque, la tension artérielle, la composition du corps, l'insuline et les lipoprotéines sanguines, parmi d'autres facteurs. Bien que les progrès soient lents à se faire sentir dans le domaine de la génétique de la forme physique et de la performance, il est permis de conclure que certaines personnes sont dotées d'un phénotype athlétique, que d'autres peuvent aspirer à des améliorations modérées, et que d'autres possèderaient en fait des gènes qui contribuent à un phénotype d'intolérance à l'exercice. Cela veut dire que certaines personnes s'adapteront moins bien à un style de vie physiquement actif. Il est nécessaire d'effectuer d'autre recherche pour comprendre dans quelle mesure des susceptibilités génétiques liées aux MCV, au diabète de type 2 et à l'obésité interagissent avec des interventions qui passent par l'exercice et par l'activité physique<sup>13</sup>. On pourrait prendre comme exemple un polymorphisme du gène récepteur  $\beta_3$ -adrénergique qui occasionne une mauvaise réaction aux femmes qui tentent de perdre du poids par la voie de l'alimentation et de l'exercice<sup>4</sup>.

**Homocystéine.** Chez environ 10 % de la population, le polymorphisme en nucléotide simple (SNP) C677T du gène de la MTHFR (méthyltétrahydrofolate réductase) entraîne des taux plus élevés d'homocystéine plasmatique qui font augmenter le risque de MCV<sup>14</sup>. La présence du génotype TT et de faibles taux plasmatiques de folate, en particulier, font

augmenter les taux plasmatiques d'homocystéine, alors que l'administration d'acide folique et de vitamines B6 et B12 font chuter les taux d'homocystéine<sup>15</sup>. Dedoussis et collègues<sup>15</sup> ont rapporté qu'une conformité plus soutenue à l'alimentation méditerranéenne, soit une alimentation forte en huile d'olives, en poisson, en fruits et en légumes, était associée à une baisse des taux d'homocystéine chez les porteurs des génotypes TT ou CT, mais non chez les porteurs du génotype CC. Cette réduction était dépendante des fruits et des légumes, lesquels constituent une source de folate et, par conséquent, peut indiquer que l'alimentation méditerranéenne peut contenir d'autres éléments alimentaires qui influencent les taux d'homocystéine, mais seulement chez les porteurs de l'allèle T.

**Caféine.** Dans ce qui pourrait devenir un exemple classique illustrant le besoin de peaufiner les études épidémiologiques, Cornelis et coll.<sup>16</sup> ont déterminé que les personnes qui métabolisent la caféine rapidement (CYP1A2\*1A) n'étaient pas susceptibles aux infarctus du myocarde (IM) non fatals, alors que ceux qui la métabolisent lentement (CYP1A2\*1F) voyaient leur risque d'IM non fatal s'accroître au rythme de leur consommation en café. Auparavant, les preuves de nature épidémiologique concernant le café (caféine) étaient équivoques et auraient très bien pu être reliées, du moins en partie, à des influences génétiques. Ce même groupe de recherche a aussi déterminé que des apports élevés en légumes crucifères semblent être liés à un risque plus faible d'IM parmi les porteurs de l'allèle fonctionnel GSTT1\*1. Les glutathione S-transferases (GST) sont induites par les isothiocyanates dérivées des légumes crucifères; les GST sont des enzymes qui détachent les métabolites réactifs intermédiaires en les transformant en métabolites liposolubles qui peuvent être excrétés dans l'urine et dans la bile. Il a été rapporté que la présence de cet allèle fonctionnel varie entre 36 % et 90 %, mais cela veut dire qu'il peut y avoir un groupe d'individus, de taille équivalente au groupe C677T MTHFR, qui ne réagit pas bien aux constituants alimentaires qui confèrent un effet protecteur contre les maladies du cœur<sup>17</sup>.

## Cancer

La relation entre les gènes, l'alimentation et la MCV apparaît plus claire à la lumière de la génomique nutritionnelle. Cependant, les interactions gènes-alimentation peuvent être plus problématiques en raison des divers types de cancer qui doivent être investigués et des divers mécanismes d'action en cause. Essentiellement, les polymorphismes en nucléotide simple (SNP) peuvent altérer l'absorption, le métabolisme et les fonctions des nutriments et des composantes bioactives des aliments comme les polyphénols. Par la même occasion, les nutriments et les composantes bioactives des aliments peuvent altérer l'expression génétique<sup>18</sup>.

Ce n'est pas, toutefois, qu'une question de comprendre les principes de biologie moléculaire et les variations de la génétique humaine. Dans le cas des polyphénols, il faut prendre en considération les conditions environnementales (lumière du soleil, température, humidité, altitude) appliquées à la croissance d'une plante, le moment de la récolte et les effets du traitement sur les aliments, qui sont tous des facteurs qui ont le pouvoir d'influencer la qualité nutritionnelle d'un aliment; il faut aussi considérer la quantité de cet aliment que la personne peut consommer, ainsi que ses habitudes alimentaires. Même les bactéries coliques auront un effet sur la voie gène-transcription-protéine en influençant le type de métabolites intermédiaires qui sont produites à partir, par exemple, des isoflavones du soja<sup>18</sup>.

**Acide folique.** L'une des questions les plus difficiles à élucider est l'utilisation de l'enrichissement ou de la supplémentation en acide folique pour améliorer les résultats de santé. Même les médias ont relevé la controverse selon laquelle l'acide folique peut conférer un effet protecteur contre le cancer colorectal ou le favoriser. Cela mérite une explication.

Un apport alimentaire inadéquat en folate peut causer un cancer colorectal en vertu de deux mécanismes : l'hypométhylation de l'ADN qui active des gènes cancérogènes ou cause une redistribution ou instabilité chromosomique, ou un manque dans la synthèse d'ADN qui cause un cycle futile de cassure et de réparation d'ADN<sup>19</sup>. Les porteurs du génotype MTHFR 677TT présentent un risque réduit de cancer du côlon avec des apports totaux en folate (alimentation et suppléments) situés sous la médiane de 450 µg/j<sup>20</sup>. À l'inverse, des taux de folate sérique élevés peuvent mener à l'hyperméthylation dans les régions favorables aux gènes suppresseurs de tumeur; de tels changements peuvent mener à la progression du cancer colorectal<sup>21</sup>. Young<sup>22</sup> a résumé la question en une équation entre le moment de la consommation, la dose et la forme de folate. Le moment de consommation semble aussi poser problème au niveau de la génistéine du soja et du *trans*-resveratrol des raisins, selon des études effectuées chez des animaux et chez des humains. Des données tirées d'études épidémiologiques<sup>23,24</sup> ont laissé croire que la consommation de tofu pendant l'adolescence est importante pour réaliser le potentiel qu'a le soja à réduire le risque de cancer du sein.

## Conclusion

Les associations entre génétique, gènes et plusieurs maladies comptent de plus en plus de preuves. Il est nécessaire d'effectuer de plus amples recherches dans ce domaine pour approfondir les connaissances que nous avons de ces associations.

**Références:** 1. Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutrition* 2004; 20:26-31. 2. Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: The next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004; 16:166-77. 3. Ryan-Harshman M, Vogel E, Jones-Taggart H, Green-Johnson J, Castle D, Austin Z, et al. Nutritional genomics and dietetic professional practice: A review. *J Diet Pract Res*. 2008; 69:177-82. 4. Chiu S, Diamant AL, Fislser JS, Warden CH. Gene-gene epistasis and gene-environment interactions influence diabetes and obesity. In J Kaput, RL Rodriguez (Eds.) *Nutritional Genomics: Discovering the Path to Personalized Nutrition*. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ: 2006. 5. Cooney CA. Maternal nutrition: Nutrients and control of expression. In J Kaput, RL Rodriguez (Eds.) *Nutritional Genomics: Discovering the Path to Personalized Nutrition*. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ: 2006. 6. National Human Genome Research Institute. 2011. Talking Glossary of Genetic Terms. National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, <http://www.genome.gov/Glossary/> 7. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43. 8. King J. Nutritional genomics: Interview by Deborah Shattuck. *J Am Diet Assoc* 2003; 103:16-8. 9. Ordoas JM. The quest for cardiovascular health in the genomic era: Nutrigenetics and plasma lipoproteins. *Proc Nutr Soc* 2004; 63:145-52. 10. Corella D, Ordoas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2:637-51. 11. Chahoud G, Aude YW, Mehta JL. Dietary recommendations in the prevention and treatment of coronary heart disease: Do we have the ideal diet yet? *Am J Cardiol* 2004; 94:1260-7. 12. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360:859-73. 13. Rankinen T, Bray MS, Hagberg JM, Péresse L, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: The 2005 update. *Med Sci Sports Exer* 2006; 38:1863-88. 14. D'Angelo A, Coppola A, Madonna P, Fermo I, Pagano A, Mazzola G, et al. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. A case-control study of patients with early-onset thrombotic events. *Thromb Haemost* 2000; 83:563-70. 15. Dedoussis GV, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Pitsavos C, Zampelas A, Choumerianou D, et al. Effect of interaction between adherence to a Mediterranean diet and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T mutation on homocysteine concentrations in healthy adults: The ATTICA study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:849-54. 16. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2006; 295:1135-41. 17. Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H. GSTT1 genotype modifies the association between cruciferous vegetable intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:752-8. 18. Barnes S. Nutritional genomics, polyphenols, diets, and their impact on dietetics. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:1888-95. 19. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D, and folic acid: Molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:601-14. 20. Le Marchand L, Wilkens LR, Laurence N, Kolonel LN, Henderson BE. The MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer: The Multiethnic Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005; 14:1198-1203. 21. Mokarram P, Naghibalhosseini F, Saberi Firoozi M, Hosseini SV, Izadpanah A, Salahi H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype affects promoter methylation of tumor-specific genes in sporadic colorectal cancer through an interaction with folate/vitamin B12 status. *World J Gastroenterol* 2008; 14(23):3662-71. 22. Kim YI. Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? *Gut* 2006; 55:1387-9. 23. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:483-8. 24. Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 2002; 23:1491-6.

Pfizer revue sur la nutrition et la santé se penche sur les questions d'actualité courante qui traitent du rôle des vitamines et des minéraux dans la promotion de la santé et la prévention de la maladie. Chaque numéro est rédigé ou revu par un professionnel des soins de la santé indépendant qui détient une expertise sur le sujet discuté.

Pour nous communiquer vos commentaires, faites le 1-800-387-8647.

Pour recevoir la version électronique de Pfizer revue sur la nutrition et la santé, envoyez une demande à : [revuesurlanutrition@pfizer.com](mailto:revuesurlanutrition@pfizer.com)

Produit par Pfizer Soins de santé, une division de Pfizer Canada inc., fabricant de Centrum®.

© 2012 – Avril. On peut reproduire des extraits de ce document, à condition d'en mentionner la source.