

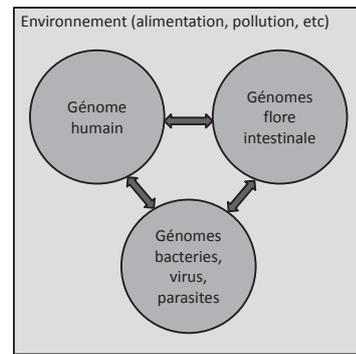
## Atelier 2: Interprétation des tests génétiques (f)

Prof. Murielle Bochud, Universität Lausanne

Moderation: Muriel Jaquet, SGE



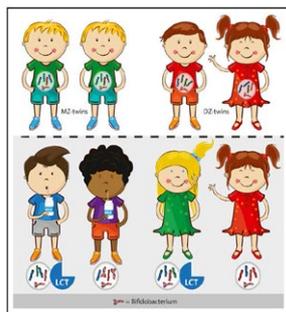
# Nutrigenomique



Lactase nonpersistence linked to higher levels of Bifidobacteria.

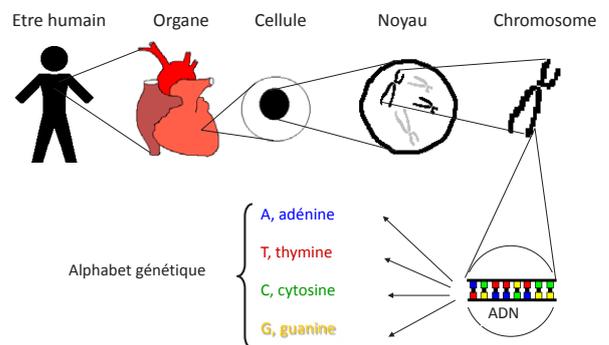
Gene-microbe links involve genes related to diet, metabolism, olfaction, and defense.

Diet-sensing, metabolism, and immune defense are important drivers of human-microbiome co-evolution.

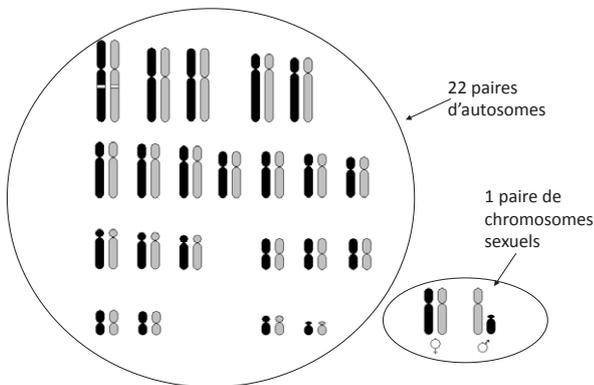


Goodrich et al, Cell Host & Microbes 2016 (Twins UK, N=1126)

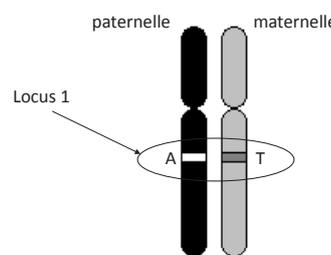
Chaque cellule avec un noyau contient de l'ADN, notre matériel génétique



Le génome humain est composé de 46 chromosomes



Origine parentale des paires de chromosomes homologues



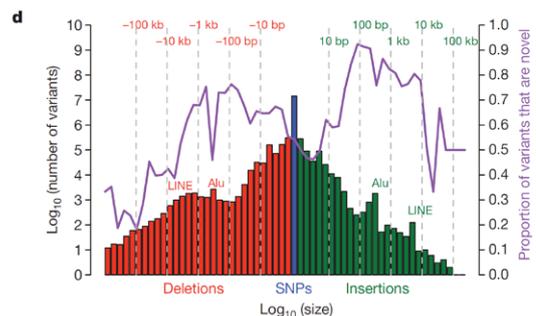
AT est le génotype porté au niveau du locus 1.  
A et T sont des allèles.

Qu'est-ce qu'un variant génétique?

Single nucleotide Polymorphism (SNP)	ATTGGCCTTAACCCCGAG ATTGGCCTTAACCTCCGAG	} variations de structure
Insertion-délétion	ATTGGCCTTAACCCGATCC ATTGGCCTTAACCT__CC	
Inversion	ATTGGCCTTAACCCGAACCCC ATTGGCCTTCGGGTTAACCCC	
Nombre de copies	ATTGGCCTTAACCCGATTGATCC ATTGGCCTTAACCTGATT__CC	

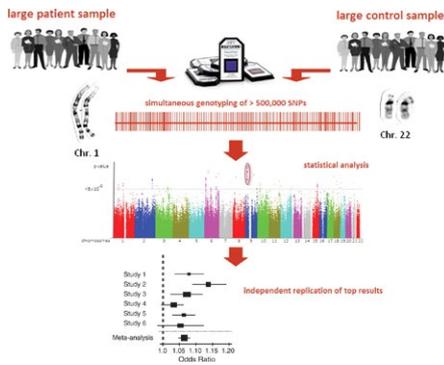
Frazer, Nat Rev Genet. 2009;10(4):241-51

Type, fréquence et nouveauté des variants génétiques



The 1000 genomes project; Nature 2010.

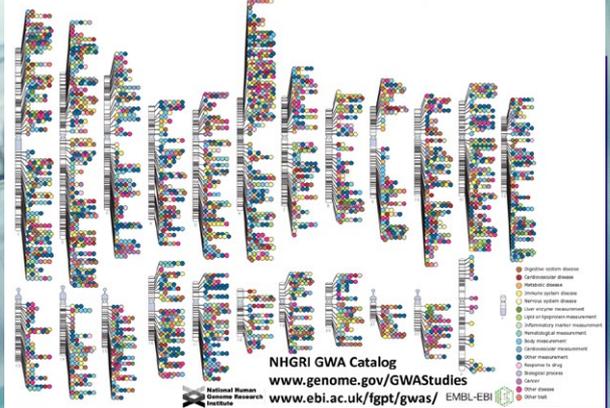
## Etudes d'associations pangénomiques (GWAS)



Schunkert H et al. Eur Heart J 2010;31:918-925

European Heart Journal

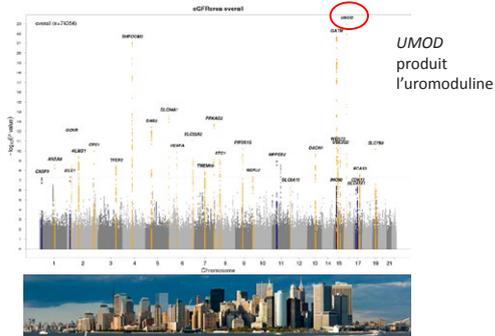
## Published Genome-Wide Associations through 12/2012 Published GWA at $p < 5 \times 10^{-8}$ for 17 trait categories



NHGRI GWA Catalog  
www.genome.gov/GWAStudies  
www.ebi.ac.uk/fgpt/gwas/ EMBL-EBI

## 29 loci associés à la fonction rénale dans la population générale

CKDGen Consortium



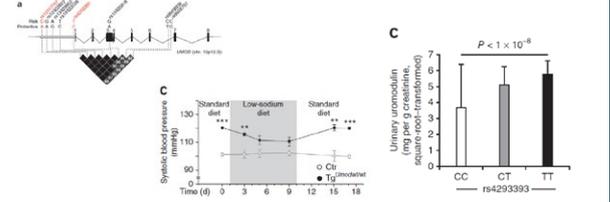
Pattaro, PLoS Genet, 2012

## nature medicine

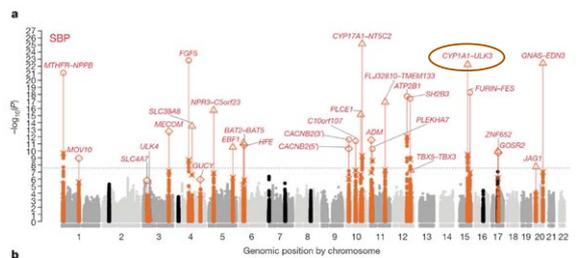
November 2013

### Common noncoding *UMOD* gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression

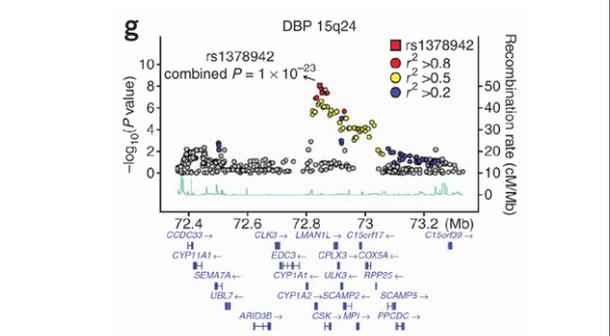
Matteo Trudu<sup>1</sup>, Sylvie Janas<sup>2,3</sup>, Chiara Lanzani<sup>4</sup>, Hugette Debaix<sup>2,3</sup>, Céline Schaeffer<sup>1</sup>, Masami Ikehata<sup>5,6</sup>, Lorena Citterio<sup>4</sup>, Sylvie Demaret<sup>7</sup>, Francesco Trevisani<sup>8</sup>, Giuseppe Ristagno<sup>9</sup>, Bob Glaudemans<sup>2</sup>, Kamel Laghmani<sup>1</sup>, Giacomo Dell'Antonio<sup>10</sup>, the Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension (SKIPOGH) team<sup>11</sup>, Johannes Löffing<sup>12</sup>, Maria P Rastaldi<sup>5,6</sup>, Paolo Manunta<sup>8</sup>, Olivier Devuyst<sup>2,3,13</sup> & Luca Rampoldi<sup>1,13</sup>



## Etude d'association pangénomique pour la pression artérielle (ICBP Consortium GWAS)



Sheth et al, Nature 2011

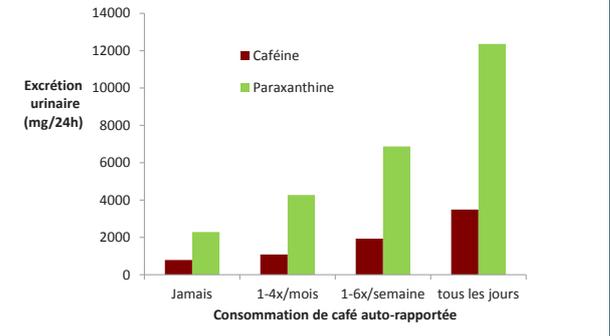


CYP1A2 is widely expressed, representing 15% of CYP450 expressed in the liver and mediating the metabolism of multiple medications. CYP1A2 variants influence caffeine metabolism.

## Boissons/aliments contenant de la caféine



## Consommation de café et excrétion urinaire de caféine en Suisse



Etude SKIPOGH, 648 adultes >18 ans

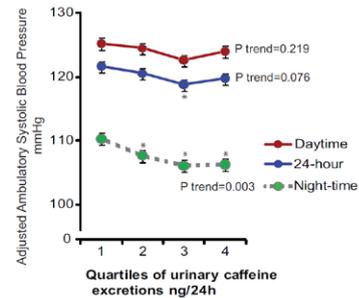
## Caffeine intake and *CYP1A2* variants associated with high caffeine intake protect non-smokers from hypertension

Idris Guessous<sup>1,2</sup>, Maria Dobrinas<sup>4</sup>, Zoltán Kutalik<sup>5,11</sup>, Menno Pruijm<sup>6</sup>, Georg Ehret<sup>1,3</sup>, Marc Maillard<sup>6</sup>, Sven Bergmann<sup>5</sup>, Jacques S. Beckmann<sup>5,7</sup>, Daniele Cusi<sup>12</sup>, Federica Rizzi<sup>13</sup>, Franco Cappuccio<sup>14</sup>, Jacques Cornuz<sup>10</sup>, Fred Paccaud<sup>1</sup>, Vincent Mosser<sup>8,15</sup>, Jean-Michel Gaspoz<sup>2</sup>, Gérard Waeber<sup>9</sup>, Michel Burnier<sup>9</sup>, Peter Vollenweider<sup>9</sup>, Chin B Eap<sup>3,16</sup> and Murielle Bochud<sup>1,\*</sup>

Ces résultats suggèrent que la consommation chronique de caféine protège les non-fumeurs contre l'hypertension artérielle.

Limitation: estimation de la consommation de caféine par questionnaire.

## Association de la pression artérielle ambulatoire avec l'excrétion urinaire de caféine



\*P value <0.05 compared to (lowest) quartile 1 (reference)

Guessous et al, Hypertension 2015.

## Importantes modifications génétiques lors du passage chasseur-cueilleur à l'agriculture

- Lluis Quintana-Murci et son équipe de l'Institut Pasteur à Paris ont étudié 1500 gènes actifs dans le système immunitaire.
- La plupart des adaptations se sont produites il y a 6000 à 13.000 ans, quand les humains sont passés du mode de vie chasseur-cueilleur à l'agriculture.
- Les gènes impliqués dans l'immunité innée (e.g. TLR6-TLR1-TLR10) présentent une plus grande proportion de génome de Néandertal que le reste du génome humain.

Genomic Signatures of Selective Pressures and Introgression from Archaic Hominins at Human Innate Immunity Genes.

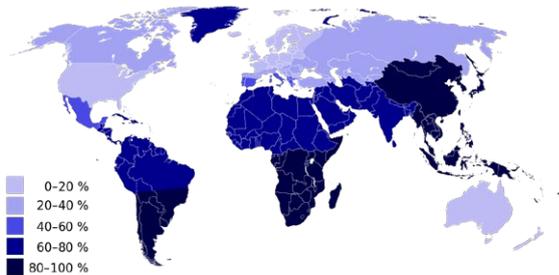
Deschamps et al. *Am J Hum Genet.* 2016 Jan 7;98(1):5-21. PMID: 26748513

## Les ADN anciens identifient des régions du génome importantes dans la sélection

- L'agriculture est apparu en Europe il y a environ 8500 ans. Ceci a nécessité des adaptations à un environnement, y compris alimentation, nouveau.
- Parmi les 12 régions identifiées, trois sont en lien avec l'alimentation:
  - 1) *LCT*: gène codant pour la lactase. Le SNP rs4988235 est responsable de la tolérance au lactose (persistance de la lactase).
  - 2) *FADS1*: synthèse des acides gras polyinsaturés.
  - 3) *DHCR7*: associés aux taux circulants de vitamine D.

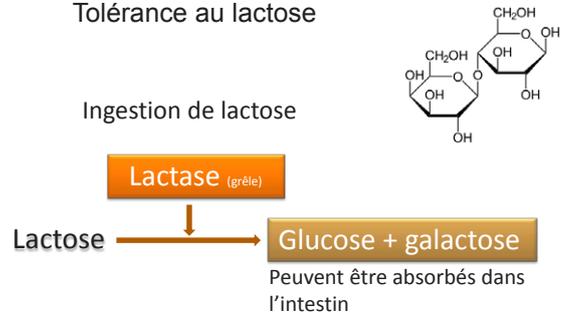
Mathieson et al, Nature 2015; Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians. PMID: 26595274

## Prévalence de l'intolérance au lactose

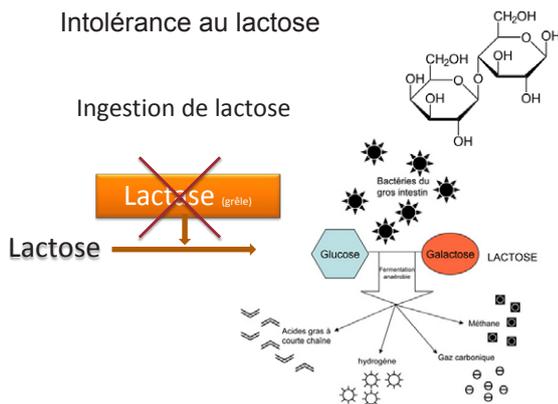


<http://goo.gl/RvorJ>

## Tolérance au lactose



## Intolérance au lactose



## Intolérance au lactose

Consommation de lait et produits laitiers

- Douleurs abdominales
- Diarrhées



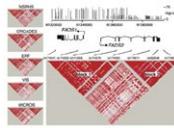
Tableau: Teneur en lactose de quelques produits laitiers en g/100 g de produit.

Produit	Teneur en lactose (g/100 g)
Lait de vache	4.7
Lait de brebis	4.7
Lait de chèvre	4.2
Lait maigre	4.7
Yogourt nature	3.4
Crème entière	3.1
Béurre	0.6
Quark maigre	3.5
Cottage	2.2
Ricotta	0
Trappist	0
Emmentaler	0
Bleue	0

Cette intolérance est génétiquement programmée par inactivation du gène qui code pour la lactase (*LCT*)

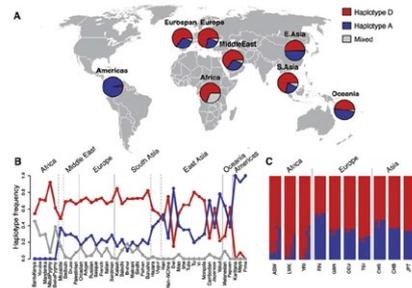
## Métabolisme des acides gras polyinsaturés: importance des gènes *FADS1* & *FADS2* (*chr 11*)

- Les humains modernes (*homo sapiens sapiens*) portent des haplotypes communs pour les gènes *FADS*, qui ont des implications importantes sur la capacité à générer des acides gras essentiels polyinsaturés à longue chaîne (LC-PUFAs).
- Des variations génétiques dans des gènes impliqués dans la synthèse des acides gras essentiels ont probablement conféré un avantage sélectif de survie dans un contexte environnemental avec accès limité aux acides gras polyinsaturés.



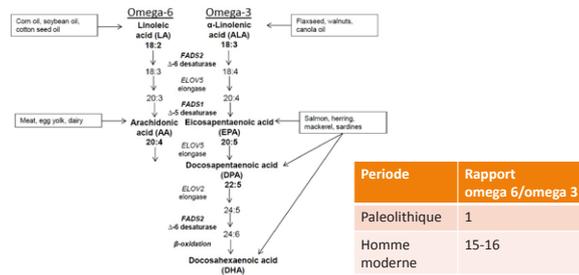
Ameur et al, *Am J Hum Genet.* 2012; 4;90(5):809-20. PMID: 22503634

## Distribution des haplotypes *FADS* dans le monde



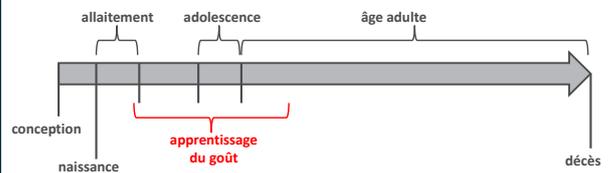
Ameur et al, *Am J Hum Genet.* 2012; 4;90(5):809-20. PMID: 22503634

## Métabolisme des omégas 3 & 6

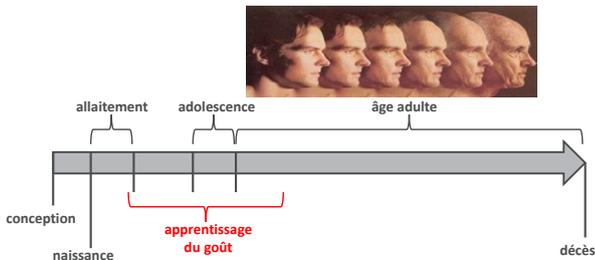


[http://www.frontiersin.org/files/Articles/60076/fonc-03-00224-HTML/image\\_m/fonc-03-00224-g001.jpg](http://www.frontiersin.org/files/Articles/60076/fonc-03-00224-HTML/image_m/fonc-03-00224-g001.jpg)

## Nutrition humaine: perspective le long d'une vie



## Les interventions nutritionnelles précoces sont susceptibles de ralentir le vieillissement



Les variants génétiques sont portés dès la conception

## Goût: entre inné et acquis

- Il existe 5 modalités du goût:
  - amer
  - acide
  - salé
  - sucré
  - umami.
- Les récepteurs qui régulent ces 5 modalités sont codés par des gènes différents.
- Les expériences alimentaires acquises par les enfants au cours de leurs premières années de vie perdurent.

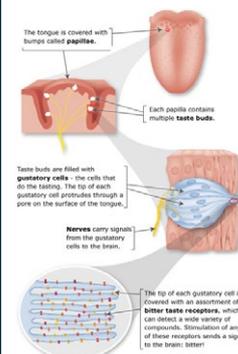
## Certains variants génétiques influencent le goût pour l'amer



- Dans la population, il existe deux groupes avec une sensibilité différente à la phénylthiocarbamide (PTC ou phénylthiourée), un composant organique amer fabriqué par de nombreuses plantes (e.g. brocoli, chou de bruxelles, plantes toxiques) → **trait génétique dominant (gène *TAS2R38*)**.
- L'homme de Néandertal (-300K;-30K) possédait le variant qu'ont les gens qui n'aiment pas les choux de Bruxelles → **la perception gustative de l'amer est très ancienne!**
- Certains scientifiques proposent que la perception de l'amer protège de l'ingestion de plantes toxiques.

Kim et al, *Science* 2003; 299:1221-5

## Le récepteur *TAS2R38* est impliqué dans la perception des goûts amer, sucré et umami



Un variant du gène *TAS2R38* influence les préférences alimentaires, notamment en modifiant la sensibilité au goût amer.

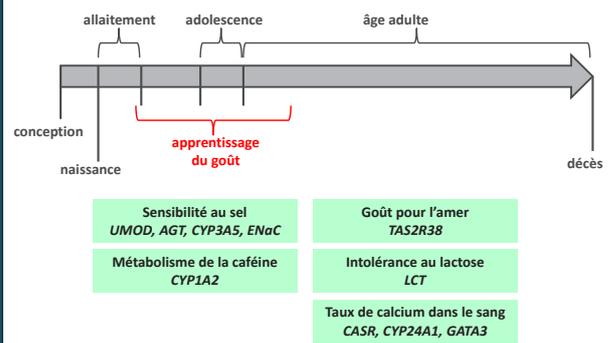
Les personnes sensibles au goût amer n'apprécient pas beaucoup les légumes crucifères (choux, chou de bruxelle) et les aliments/bissons amers et préfèrent les aliments sucrés.

Sharma & Kaur, *Ann Hum Biol* 2013

- A *TAS2R38* gene variant was associated with a nutrient intake pattern indicative of healthy eating.

- [Proc Nutr Soc.](#) 2011 Feb;70(1):135-43. doi: 10.1017/S0029665110003976. Epub 2010 Nov 22.
- Genetic variation in taste perception: does it have a role in healthy eating?
- [Feeney E<sup>1</sup>, O'Brien S, Scannell A, Markey A, Gibney ER.](#)

## Exemples sélectionnés de nutrigrénomique



### ARTICLE

## Genome-wide association analysis on five isolated populations identifies variants of the HLA-DOA gene associated with white wine liking

Nicola Pirastu<sup>1,2</sup>, Maarten Kooyman<sup>3</sup>, Michela Traglia<sup>4</sup>, Antonietta Robino<sup>5</sup>, Sara M Willem<sup>6</sup>, Giorgio Piccia<sup>4</sup>, Najaf Amin<sup>7</sup>, Giuzia Sala<sup>8</sup>, Lenart C Karssen<sup>9</sup>, Corneilia M van Duijn<sup>10</sup>, Danica Toniolo<sup>11</sup> and Paolo Gasparini<sup>12</sup>

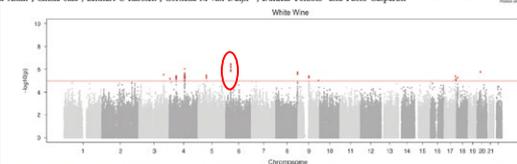


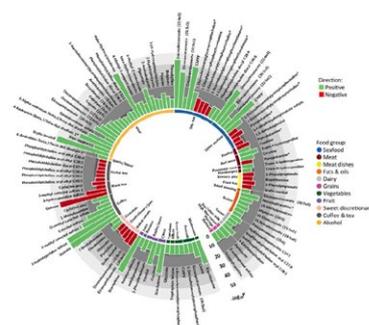
Figure 1 Manhattan Plot for the meta-analysis on the Italian Populations. The red line is set at  $P = 1 \times 10^{-5}$ , whereas the red points represent the SNPs selected for replication. The top figure refers to red wine, whereas the lower one to white wine.

**HLA-DOA, by regulating MHC class II molecules, could modulate the perception of specific volatile compounds present in wine, which are produced by the bacteria used in wine production.**

Table 3 Summary of results for the sex-separated analysis

rsID	Effect allele	Frequency	Direction	P
rs1051077	A	0.03	+	$1.48 \times 10^{-11}$
rs1051077	G	0.07	-	$6.50 \times 10^{-11}$
rs1051077	A	0.03	+	$3.54 \times 10^{-11}$
rs1051077	G	0.05	-	$6.08 \times 10^{-11}$

## Associations between food group intakes and known blood metabolites



Pallister et al, PLoS One 2016; PMID: [27355821](#)

## 4 biomarqueurs de la consommation de lait

- Découverte: TwinsUK cohort (n = 3559)
- Réplication: EGCUT, n = 1109 and KORA, n = 1593
- Consommation de lait: FFQ validé
- Métabolomique du sang à jeûn.

Quatre biomarqueurs associés à la consommation de lait:

- trimethyl-N-aminovalerate (produit de dégradation du microbiome)
- uridine (nucléotide impliqué dans conversion galactose-glucose)
- hydroxysphingomyelin C14:1 (sphingolipide)
- diacylphosphatidylcholine C28:1 (glycerophospholipide)

Pallister et al, Metabolites of milk intake: a metabolomic approach in UK twins with findings replicated in two European cohorts. [Eur J Nutr.](#) 2016 Jul 28

### Review

### Obesity

## NIH Working Group Report—Using Genomic Information to Guide Weight Management: From Universal to Precision Treatment

Molly S. Bray<sup>1</sup>, Ruth J.F. Loos<sup>2</sup>, Joanne M. McColley<sup>3</sup>, Charlotte Ling<sup>4</sup>, Paul W. Frank<sup>5</sup>, George M. Weinsoc<sup>6</sup>, Michael P. Szydel<sup>7</sup>, Jason L. Vassy<sup>8</sup>, Tanya Agurs-Collins<sup>9</sup>, and The Conference Working Group<sup>10</sup>

**Objective:** Precision medicine utilizes genomic and other data to optimize and personalize treatment. Although more than 2,500 genetic tests are currently available, largely for extreme and/or rare phenotypes, the question remains whether this approach can be used for the treatment of common, complex conditions like obesity, inflammation, and insulin resistance, which underlie a host of metabolic diseases.

**Methods:** This review, developed from a Trans-NIH Conference titled “Genes, Behaviors, and Response to Weight Loss Interventions,” provides an overview of the state of genetic and genomic research in the area of weight change and identifies key areas for future research.

**Results:** Although many loci have been identified that are associated with cross-sectional measures of obesity/body size, relatively little is known regarding the genes/loci that influence dynamic measures of weight change over time. Although successful short-term weight loss has been achieved using many different strategies, sustainable weight loss has proven elusive for many, and there are important gaps in our understanding of energy balance regulation.

**Conclusions:** Elucidating the molecular basis of variability in weight change has the potential to improve treatment outcomes and inform innovative approaches that can simultaneously take into account information from genomic and other sources in devising individualized treatment plans.

Obesity (2016) 24: 14–22. doi:10.1002/oby.21381

## Conclusions

- Nous ne sommes pas tous égaux face à la nutrition (choix alimentaires et conséquences sur la santé).
- Une partie de ces différences peut être attribuée à des facteurs génétiques.
- Les recommandations nutritionnelles actuelles ne tiennent pas compte des facteurs génétiques.
- Cela n'enlève rien à l'importance des facteurs environnementaux et comportementaux!
- Il est probable que des recommandations alimentaires ciblées deviennent pertinentes dans le futur.

Merci de votre attention.