

Atelier 2: Interprétation des tests génétiques

Prof. Murielle Bochud, Universität Lausanne

Murielle Bochud est médecin (MD) spécialiste FMH en prévention et santé publique avec un PhD en épidémiologie génétique. Elle est professeure ordinaire à la Faculté de Biologie et Médecine de l'Université de Lausanne et médecin-chef de la division des maladies chroniques de l'Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive (IUMSP, CHUV). Sa recherche se concentre sur les déterminants génétiques et non-génétiques des traits complexes cardio-métaboliques et rénaux (projets SKIPOGH, CoLaus). Elle a été mandatée, en collaboration avec Sigrid Beer-Borst (ISPM, Berne), par l'Office fédérale de la Sécurité Alimentaire et des Affaires Vétérinaire (OSAV; Esther Camenzind-Frey, Christine Zuberbühler, Urs Stalder, Vincent Dudler, Michael Beer) pour réaliser l'enquête nationale de nutrition Menu-CH (www.menuch.ch). Elle est membre de la Commission Fédérale de l'Alimentation (COFA) et de la Société Suisse de Nutrition.

Modération: Muriel Jaquet, SSN

Nutrigénomique

Nutrition personnalisée: les gènes dictent-ils notre menu?

Murielle Bochud, MD, PhD
IUMSP, Lausanne

Unil
UNIL Université de Lausanne

UV

L'approche de santé publique est différente de l'approche clinique

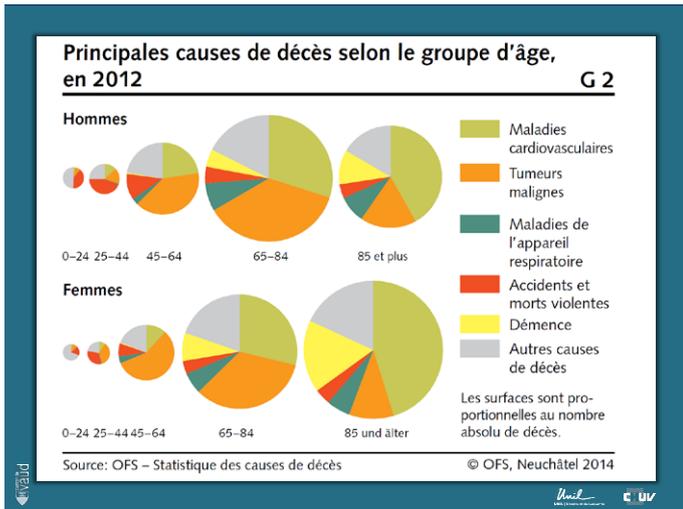
Individu

Population

Santé publique

Clinique

Unil UV



Interventions de population

- Interventions qui visent à modifier les conditions sociales, culturelles et/ou environnementales.
 - Interdiction de fumer dans les lieux publics ou une taxe sur les cigarettes pour réduire la consommation de tabac.
 - La fluoruration de l'eau pour prévenir les caries.
 - La fortification de la farine en acide folique pour réduire les défauts de fermeture du tube neural.
 - La supplémentation du sel de cuisine en iode pour prévenir les carences en iode.

Unil UV

Une approche de santé publique: pyramide alimentaire suisse

La pyramide alimentaire suisse

Boissons, sucrés et/ou alcool
En petites quantités

Viandes, poissons, grains et fruits à coque
Choisir pour une portion spatiale choisie et riche à faible densité énergétique avec modération.

Produits laitiers, œufs, légumineuses et tofu
Choisir pour la portion de densité énergétique et la teneur en protéines recommandées.

Plantes à coque, graines de céréales et légumes secs
Choisir pour la portion de densité énergétique et la teneur en protéines recommandées.

Graines et fruits
Choisir pour la portion de densité énergétique recommandée.

Produits laitiers
Choisir pour la portion de densité énergétique recommandée.

Produits céréaliers
Choisir pour la portion de densité énergétique recommandée.

Produits laitiers
Choisir pour la portion de densité énergétique recommandée.

Produits laitiers
Choisir pour la portion de densité énergétique recommandée.

Produits laitiers
Choisir pour la portion de densité énergétique recommandée.

Unil UV

Pyramide personnalisée?

CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6; CYP3A2 ALDH2

PPARγ; APOE; 5-LO

LCT; SLC2A9, VDR, CUB; CYPs, CASR

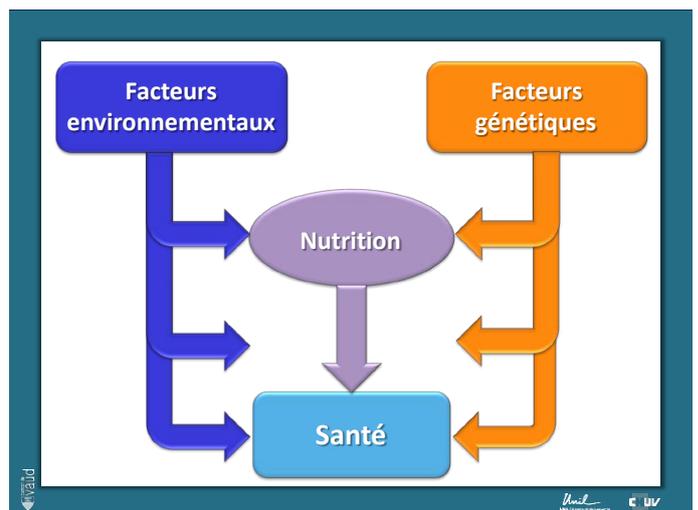
TAS2R38; GSTM1/GSTT1

CYP1A2, CYP2C9, ADORA2A, AHR

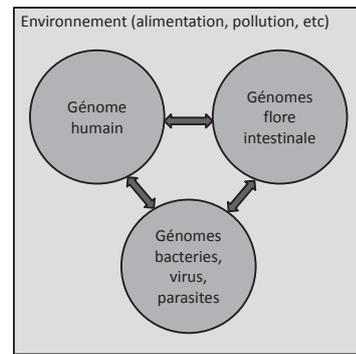
Unil UV

L'organisme humain est génétiquement inadapté au contexte actuel d'abondance nutritionnelle

Unil UV



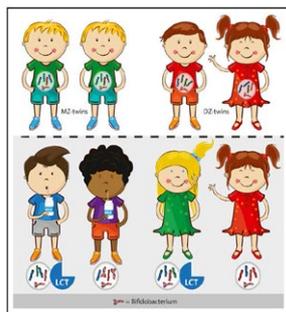
Nutrigénomique



Lactase nonpersistence linked to higher levels of Bifidobacteria.

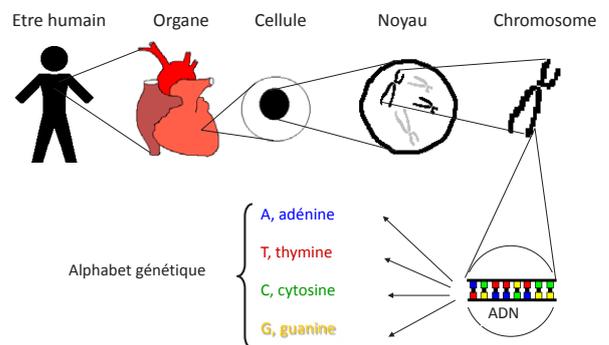
Gene-microbe links involve genes related to diet, metabolism, olfaction, and defense.

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

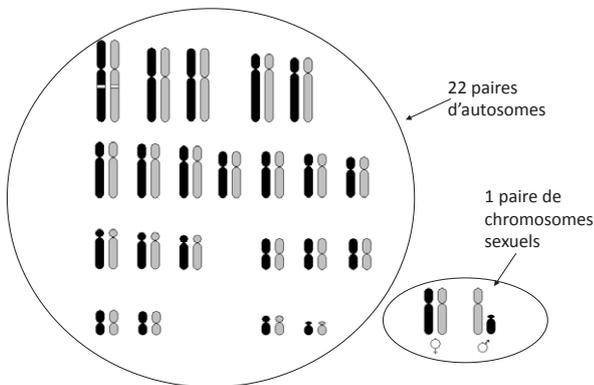


Goodrich et al, Cell Host & Microbes 2016 (Twins UK, N=1126)

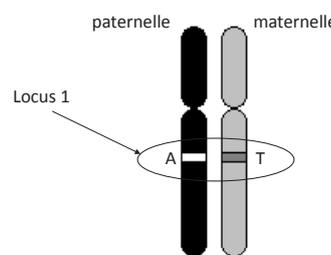
Chaque cellule avec un noyau contient de l'ADN, notre matériel génétique



Le génome humain est composé de 46 chromosomes



Origine parentale des paires de chromosomes homologues



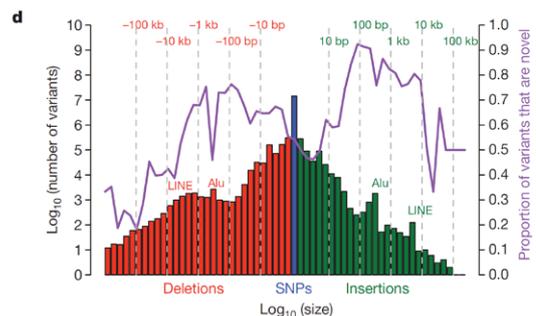
AT est le génotype porté au niveau du locus 1.
A et T sont des allèles.

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.

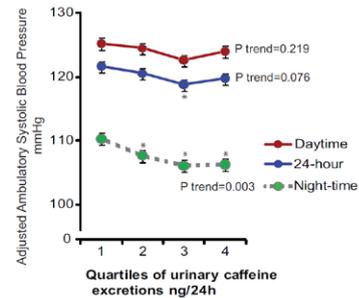
Caffeine intake and *CYP1A2* variants associated with high caffeine intake protect non-smokers from hypertension

Idris Guessous^{1,2}, Maria Dobrinas⁴, Zoltán Kutalik^{5,11}, Menno Pruijm⁶, Georg Ehret^{1,3}, Marc Maillard⁶, Sven Bergmann⁵, Jacques S. Beckmann^{5,7}, Daniele Cusi¹², Federica Rizzi¹³, Franco Cappuccio¹⁴, Jacques Cornuz¹⁰, Fred Paccaud¹, Vincent Mosser^{8,15}, Jean-Michel Gaspoz², Gérard Waeber⁹, Michel Burnier⁸, Peter Vollenweider⁹, Chin B Eap^{3,16} and Murielle Bochud^{1,*}

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.

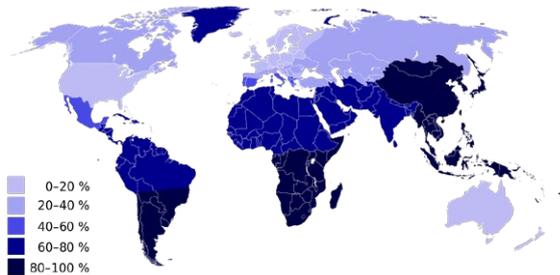
Deschamps et al. *Am J Hum Genet.* 2016 Jan 7;98(1):5-21. PMID: 26748513

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.

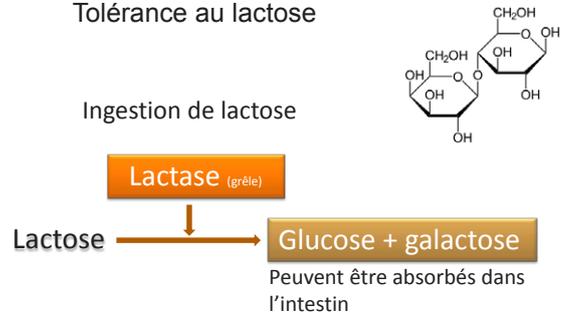
Mathieson et al, Nature 2015; Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians. PMID: 26595274

Prévalence de l'intolérance au lactose

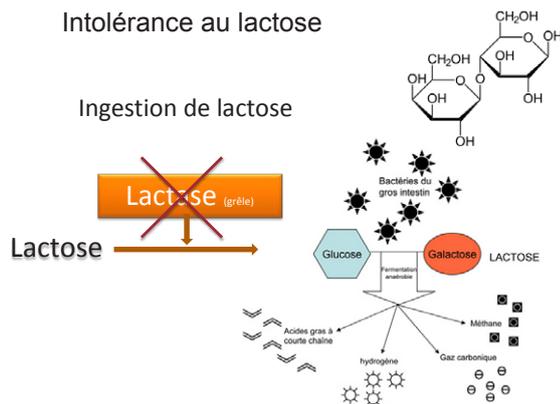


<http://goo.gl/RvorJ>

Tolérance au lactose



Intolérance au lactose



Intolérance au lactose

Consommation de lait et produits laitiers

- Douleurs abdominales
- Diarrhées



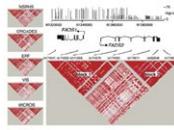
Tableau: Teneur en lactose de quelques produits laitiers en g/100 g de produit.

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
Beurre	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*)

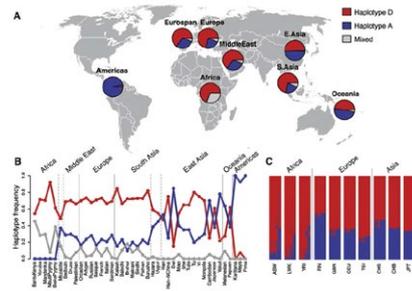
Métabolisme des acides gras polyinsaturés: importance des gènes *FADS1* & *FADS2* (*chr 11*)

- 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.



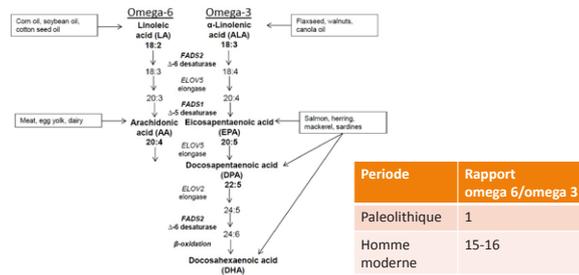
Ameur et al, *Am J Hum Genet.* 2012; 4;90(5):809-20. PMID: 22503634

Distribution des haplotypes *FADS* dans le monde



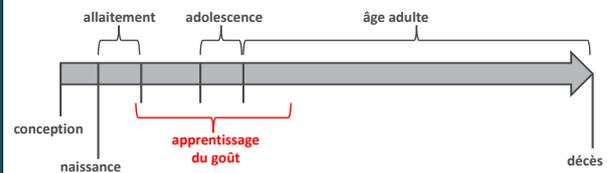
Ameur et al, *Am J Hum Genet.* 2012; 4;90(5):809-20. PMID: 22503634

Métabolisme des omégas 3 & 6

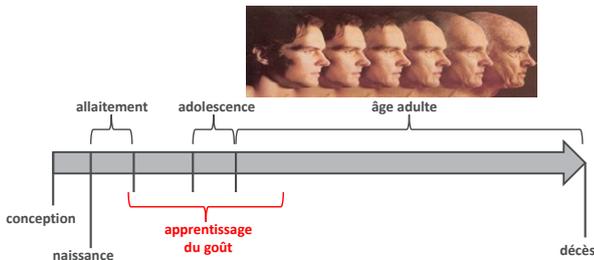


http://www.frontiersin.org/files/Articles/60076/fonc-03-00224-HTML/image_m/fonc-03-00224-g001.jpg

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.

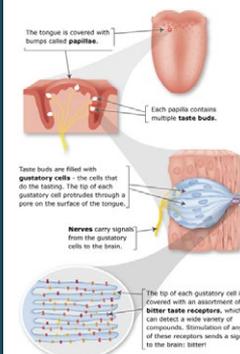
Certains variants génétiques influencent le goût pour l'amer



- 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.

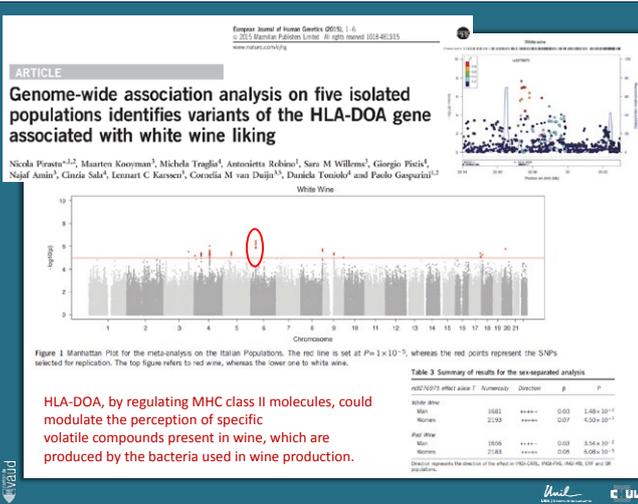
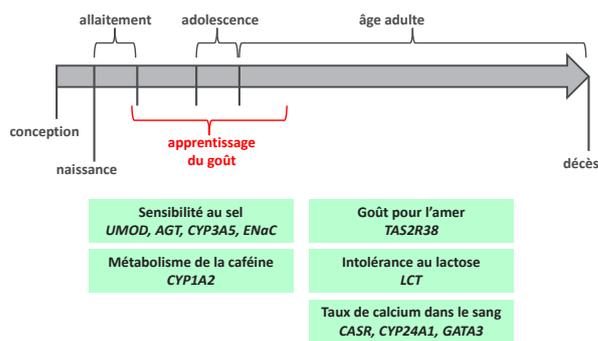
Les personnes sensibles au goût amer n'apprécient pas beaucoup les légumes crucifères (choux, chou de bruxelle) et les aliments/boissons amers et préfèrent les aliments sucrés.

Sharma & Kaur, *Ann Hum Biol* 2013

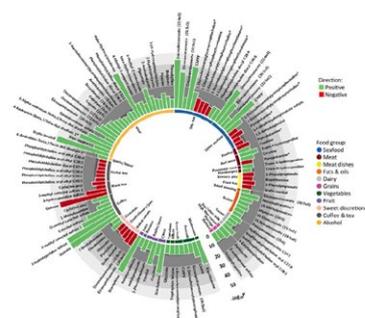
- A *TAS2R38* gene variant was associated with a nutrient intake pattern indicative of healthy eating.

- [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 E¹, O'Brien S, Scannell A, Markey A, Gibney ER.](#)

Exemples sélectionnés de nutrigenomique



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. Bray¹, Ruth J.F. Loos², Joanne M. McColley³, Charlotte Ling⁴, Paul W. Frank⁵, George M. Weinsoc⁶, Michael P. Szydel⁷, Jason L. Vassy⁸, Tanya Agurs-Collins⁹, and The Conference Working Group¹⁰

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.