

Nutrigenetika

Prevencija ili liječenje

Prof. dr. sc. Daria Pašalić

Katedra za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju



Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet



*Vaša hrana neka bude lijek,
a vaš lijek neka bude brana*

Hipokrat

Ispitivanje pozitivnih i negativnih učinaka interakcije genoma i prehrane koje tijekom vremena mogu utjecati na zdravlje

- * **Nutrigenetika:** ispitivanje utjecaja genskih varijanti (npr. SNPs, CNVs, VNTRs) na prilagodbu i djelovanje prehrambenih i drugih bioaktivnih supstanci na metabolizam i fiziologiju
- * **Nutrigenomika:** ispitivanje promjena genske ekspresije potaknute određenim prehrambenim navikama koje imaju utjecaj na cijelu mrežu interakcija i tijeka staničnih informacija
- * **Nutričijska epigenomika:** Prehranom potaknute epigenetske modifikacije kromatina (DNA metilacija i acetilacija histona) koje mijenjaju ulogu gena u imaju dugoročni učinak na zdravlje

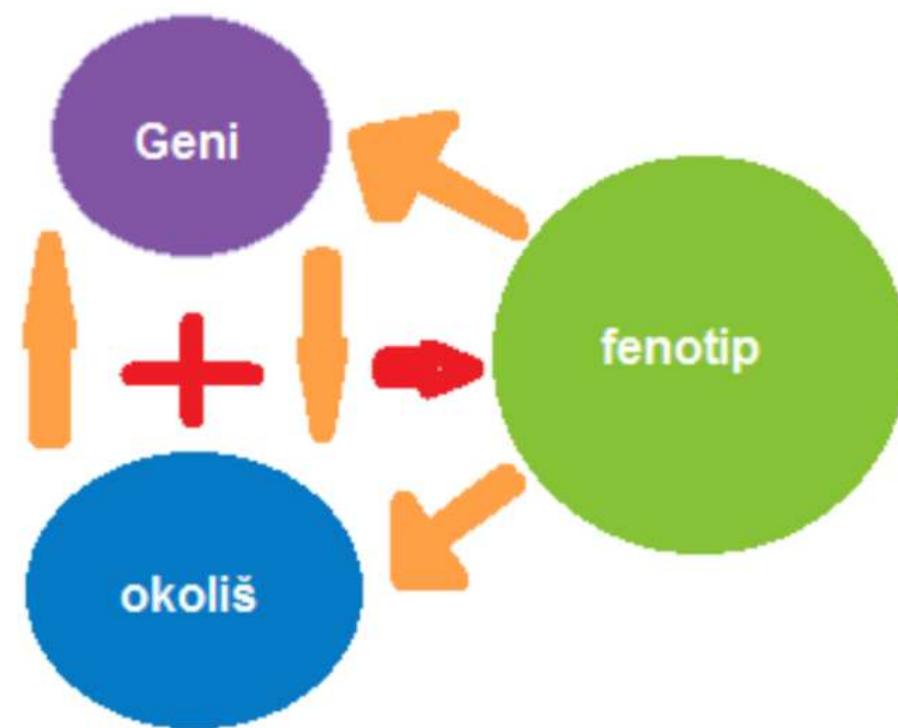
SNPs (single nucleotide polymorphisms)

CNVs (copy-number variations)

VNTR (variable number of tandem repeats)

<http://nutrigenomics.ucdavis.edu>

Nutrigenomika tretira hranu kao glavni okolišni čimbenik u interakcijama između gena i okoliša



„Prehrana je kao i cipele – ne
pristaje svakome jedna te ista vrsta
ni veličina”

<http://nutrigenomics.ucdavis.edu>



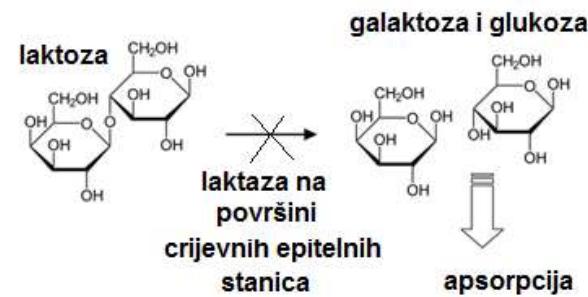
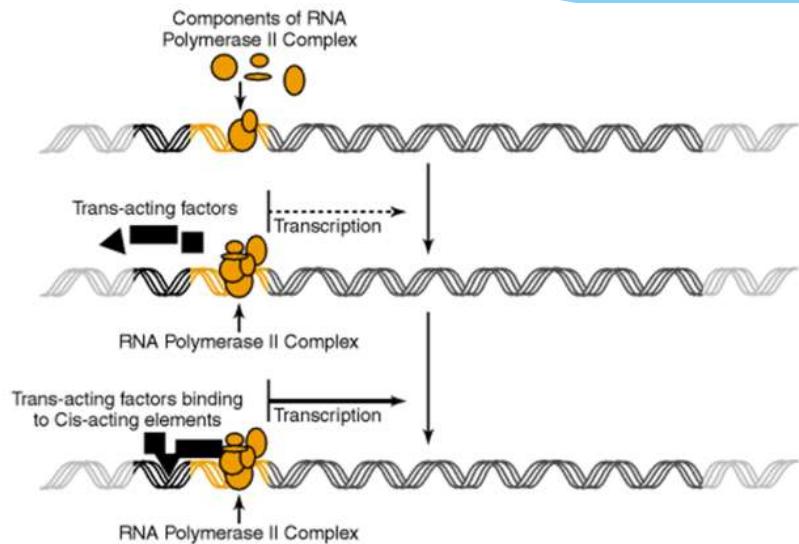
www.shutterstock.com - L3B930922



Nutrigenomika u službi prevencije, ali i liječenja

Monogenske bolesti

Nutrigenomski usmjereni prevencija i liječenje monogenske bolesti –I (laktoza- intolerancija)



ili

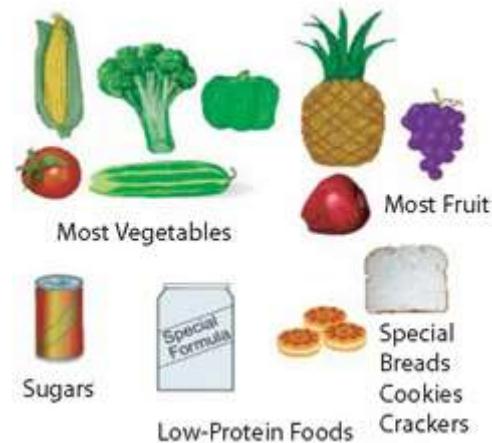


Nutrigenomski usmjereni prevencija i liječenje monogenske bolesti –II (fenilketonurija)

Hrana s visokim sadržajem Phe



Hrana s niskim sadržajem Phe

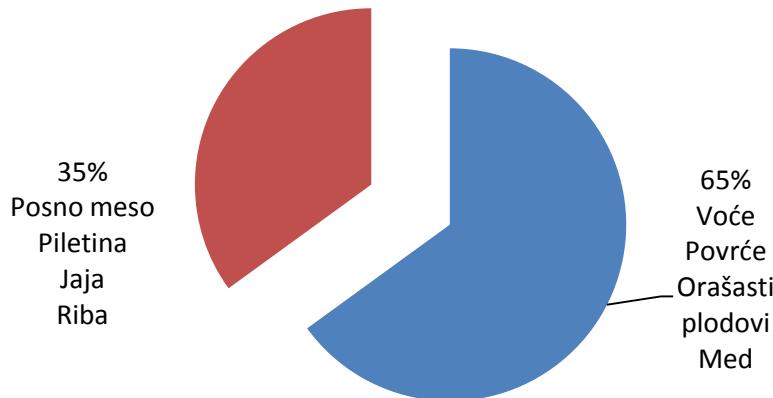


Nutrigenomika u službi prevencije, ali i liječenja
Polignenske bolesti

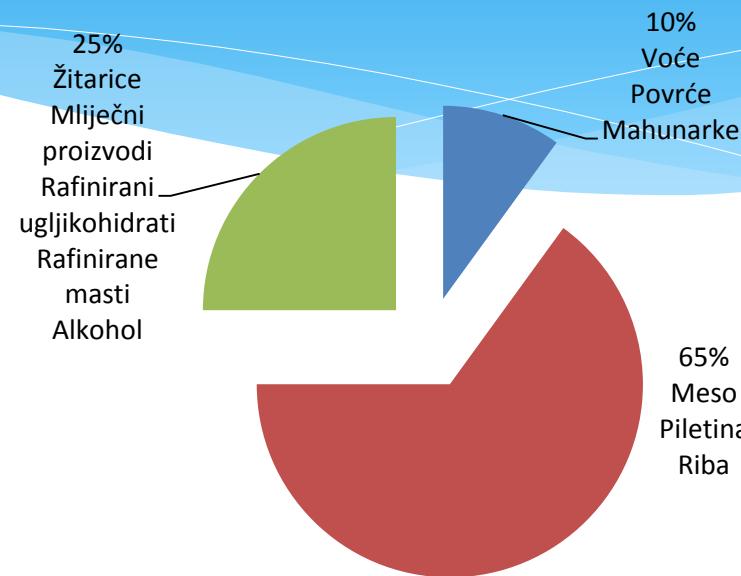
Prehrana nekada i danas

Isti geni- drugačija prehrana

Paleolitska era



Moderno doba



1.200.000 generacija između izobilja i gladovanja

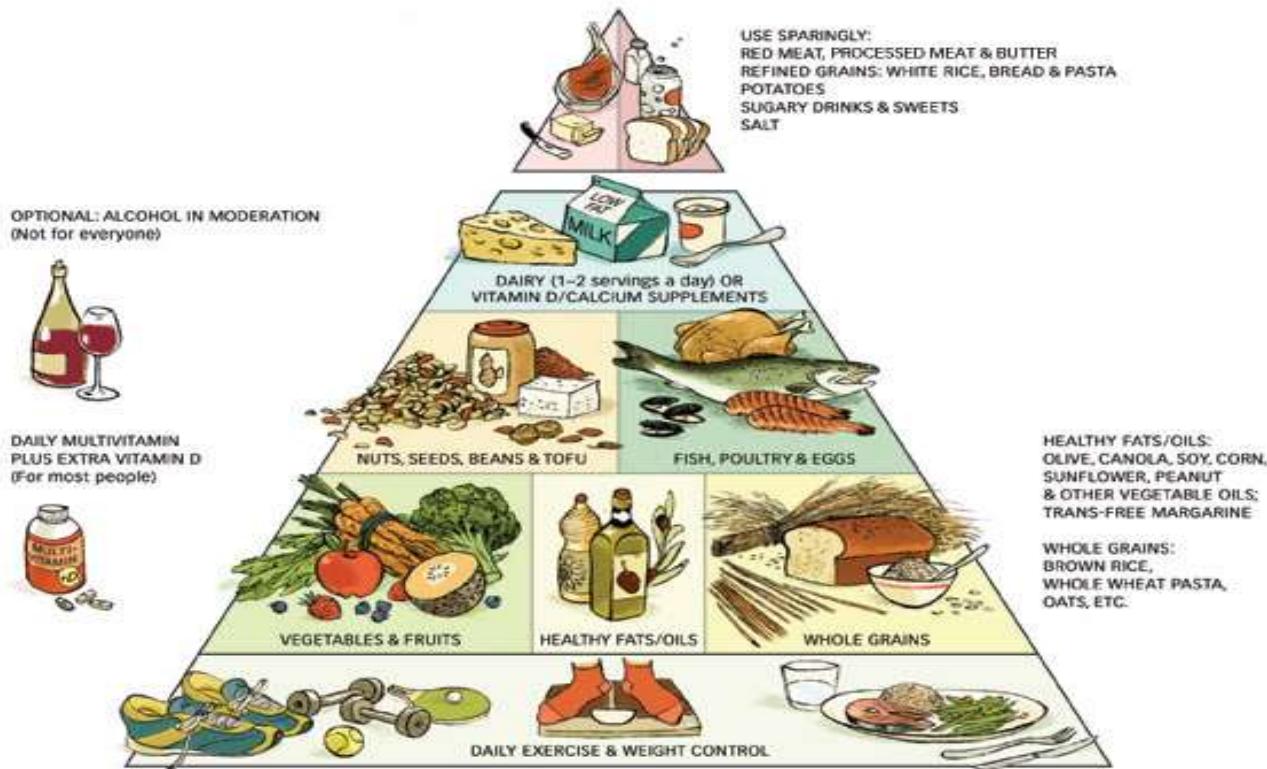


2-3 generacije s prekomjernim unosom energije



THE HEALTHY EATING PYRAMID

Department of Nutrition, Harvard School of Public Health



For more information about the Healthy Eating Pyramid:

WWW.THE NUTRITION SOURCE.ORG

Eat, Drink, and Be Healthy
by Walter C. Willett, M.D. and Patrick J. Skerrett (2005)
Free Press/Simon & Schuster Inc.

Pod odgovarajućim uvjetima i kod nekih osoba prehrana može biti ozbiljan čimbenik rizika za brojne bolesti



Kemijski sastav prehrambenih namirnica može imati utjecaja na humani genom te direktno ili indirektno mijenjati ekspresiju gena ili njegovu strukturu

Učinak koji prehrana ima na ravnotežu između zdravlja i bolesti može ovisiti o individualnoj genskoj karti

Neki geni koje regulira prehrana (i njihove normalne, učestale varijante-divlji genotipovi) imaju važnu ulogu u inicijaciji, učestalosti, progresiji i jačini kroničnih bolesti

Promjene prehrambenih navika temeljene na spoznajama o prehrambenim potrebama , prehrambenom statusu i genotipu mogu se koristiti za prevenciju, ublažavanje i lijeчењe kroničnih bolesti

Nutrigenomika je...

Kao što je farmakogenomika usmjeren na koncept “personalizirane medicine” tako područja nutrigenomike otvaraju put za “personaliziranu prehranu.”

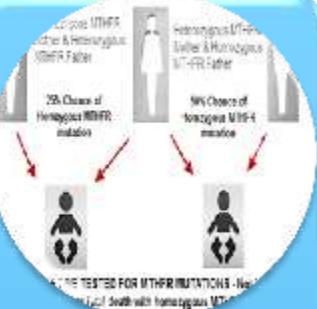
Razumijevanjem naših prehrambenih potreba , prehrambenog statusa i genotipa, nutrigenomika bi trebala omogućiti pojedincu bolji pristup održavanju vlastitog zdravlja preciznim planiranjem prehrane prema vlastitoj genskoj karti

Nutrigenetika poligenskih bolesti nije....

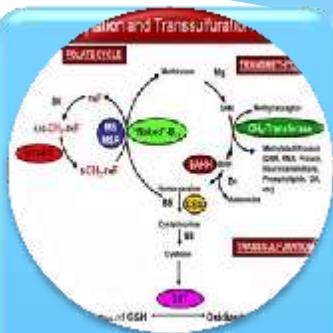
- * ni dijagnoza niti prediktor bolesti
- * niti mogućnost određivanja relativnog rizika ili omjera vjerojatnosti (engl. odds ratio) kompleksnih bolesti poput dijabetesa mellitusa, kardiovaskularnih bolesti (CVD) i dr.
- * niti je središte pozornosti usmjereni na određeno oboljenje već na čimbenike rizika poput npr. homocisteina, LDL-kolesterola ili hipertenzije kod CVD

*

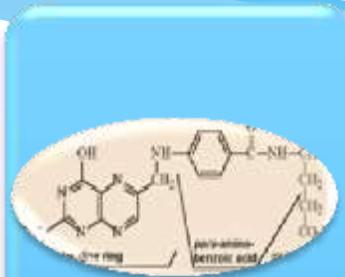
Svaka interakcija gen-dijeta usmjerenja je na samo jedno područje



MTHFR genotipovi NE predviđaju rizik za srčana oboljenja ili moždani udar



677TT varijanta enzima
↑ homocistein ukoliko se ne uzimaju odgovarajuće količine folne kiseline u prehrani



Savjet koji proizlazi iz nutrigenetskog istraživanja:

UZIMATI PREPORUČENE KOLIČINE FOLNE KISELINE (600-800 µg/DAN) ŠTO ĆE ODRŽAVATI NIŽE KONCENTRACIJE HOMOCISTEINA



Većina lječnika će svom pacijentu s povišenom koncentracijom homocisteina propisati korištenje folne kiseline te vitamina B6 i B12



Cilj preventivnog nutrigenetičkog testiranja je osigurati odgovarajuće količine ovih vitamina i prije nego li koncentracije narastu.

Farmaceutski aktivne tvari-nutriceutski aktivne tvari

„Pharmaceutical- Nutriceutical”

- * “ Nutritivno aktivna tvar je bilo koja modificirani prehrambeni sastojak ili dodatak prehrani koji može doprinijeti dobrobiti za zdravlje.”

Thomas PR, Earl R. Opportunities in the Nutrition and Food Sciences: Research Challenges and the Next Generation of Investigators. Washington,DC: National Academies Press; 1994:109.

„Prije nego li je bio lijek bila je hrana”

Bioaktivne komponente hrane

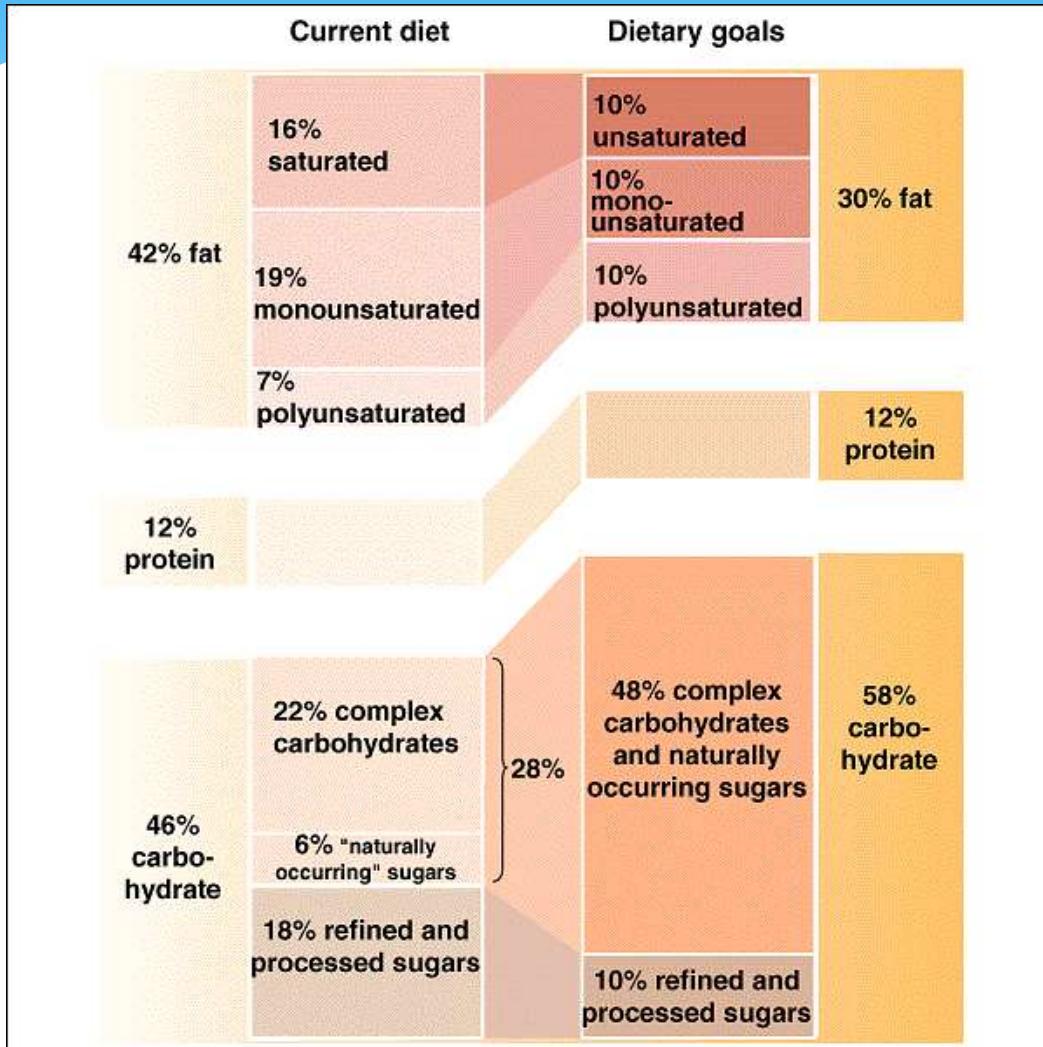
Class of nutrient	Class of bioactive components	Claimed biological activities	Dietary sources (functional foods)
Lipids	n-3 polyunsaturated fatty acid	Anti-inflammatory, cancer protection, cardiovascular protection	Oily fish
Vitamins	Folate	Immune function, cancer protection, cardiovascular protection	Lentils, liver, spinach, green tea
Minerals	Vitamin C Selenium Zinc	Antioxidant, cancer protection Antioxidant, cancer protection, cardiovascular protection, immune function Growth and development, immune function	Citrus fruits, kiwifruit Organ meats, eggs, seafood Meat, seafood, milk
Phytochemicals	Carotenoids (alpha carotene, beta carotene, lutein, lycopene, and zeaxanthin) Flavonoids (quercetin), flavones (apigenin), flavanols (catechins)	Antioxidant, cancer protection, decrease risk of macular degeneration (some) Cancer protection, cardiovascular protection	Yellow and red-orange fruits and vegetables eg, (apricots, carrots, and tomatoes) Fruits, vegetables, berries, red wine, green tea, dark chocolate, and cocoa powder
Zoochemicals	Isoflavones (genistein), also described as phytoestrogens	Estrogen mimetics, may protect against hormone-related cancers	Soybeans and soy-based foods
Fungochemicals	Conjugated linoleic acid Eritadenine	Reduced body fat, cancer protection Reduced serum cholesterol and cardiovascular risk	Red meat, dairy products Shiitake mushrooms
Bacteriochemical	Equol	Breast cancer protection	Formed from intestinal flora action

Genetičke asocijacijske studije gena i kroničnih poligenskih bolesti sve su manje popularne jer između ostalog daju suprotne informacije

Primjeri širokih asocijacijskih studija koje osim povezanosti gen-polimorfizam, uključuje i okolišne, u prvom redu prehrambene čimbenike:

- * Međudjelovanje lipida i gena na primjeru esencijalnih prehrambenih sastojaka γ n-PUFA i metabolizam lipida
- * Međudjelovanje antioksidansa i gena na primjeru neesencijalnih prehrambenih sastojaka EGEG (epigalokatehin-3-galat)
- * Vitamin D i karcinom kolona
- * FTO-gen i debljina

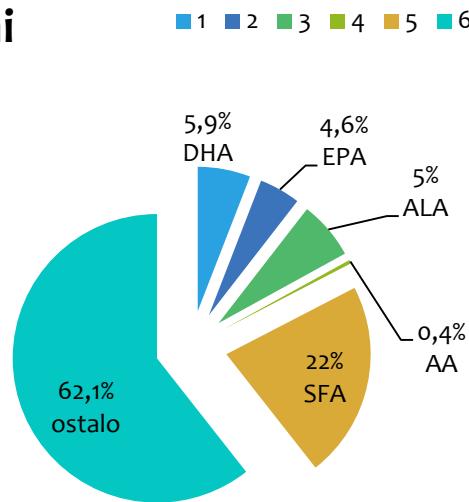
30-40% masti u prehrani populacije razvijenih zemalja



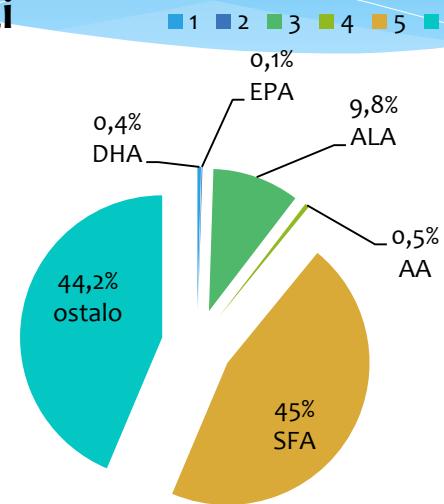
Committee on Diet and Health, National Research Council. Diet and Health. Washington, DC: National Academies Press; 1989.

PREPORUKA- smanjiti unos masti ispod 30 % kao prevenciju pretilosti i različitih kroničnih bolesti

Eskimi



Britanci



1-dokozaheksaenska (DHA, C22:6, ω-3)



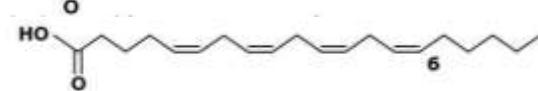
2-eikozapentaenska (EPA, C20:5, ω-3)



3- α -linolenska (ALA, C18:3, ω-3)



4-arahidonska (AA, C20:4, ω-6)



5 zasićene masne kiseline (SFA)

6-ugljikohidrati i proteini

Lipidi i upalni proces

- * Konična upala doprinosi cijelom nizu akutnih i kroničnih oboljenja
- * Sprječavanje nastanka upalnog procesa može značajno smanjiti rizik nastanka kroničnih oboljenja
- * Upalni proces se temelji na nastanku proinflamacijskih medijatora, primarno eikozanoida, reaktivnih kisikovih spojeva i citokina
- * Eikozanoidi: prostaglandini, prostaciklini, thromboksani i leukotieni
produkti su n-3 ili n-6 PUFA
- * Oslobađaju se iz stanica te djeluju kao autokrini i parakrini medijatori na iste ili susjedne stancice te se brzo inaktiviraju
- * Upalni procesi su specifične mete na koje mogu biti usmjereni različite bioaktivne supstance

Upalno i protuupalno djelovanje dugolančanih ω -masnih kiselina

Oslobađaju se iz stanica te djeluju kao autokrini i parakrini medijatori na iste ili susjedne stancice te se brzo inaktiviraju

Eikozanoidi derivati
 ω -6 PUFA-e (npr AA)
u načelu:

Potiču upalne
procese,
vazokonstrikciju,
agregaciju

Eikozanoidi derivati
 ω -3 PUFA:
manje inflamatorni,
inaktivni

Djeluju anti-
inflamatorno

Dugolančane ω -3
PUFA:
mogućnost
inhibicije nastanka
 ω -6 PUFA-e

Djeluju anti-
inflamatorno

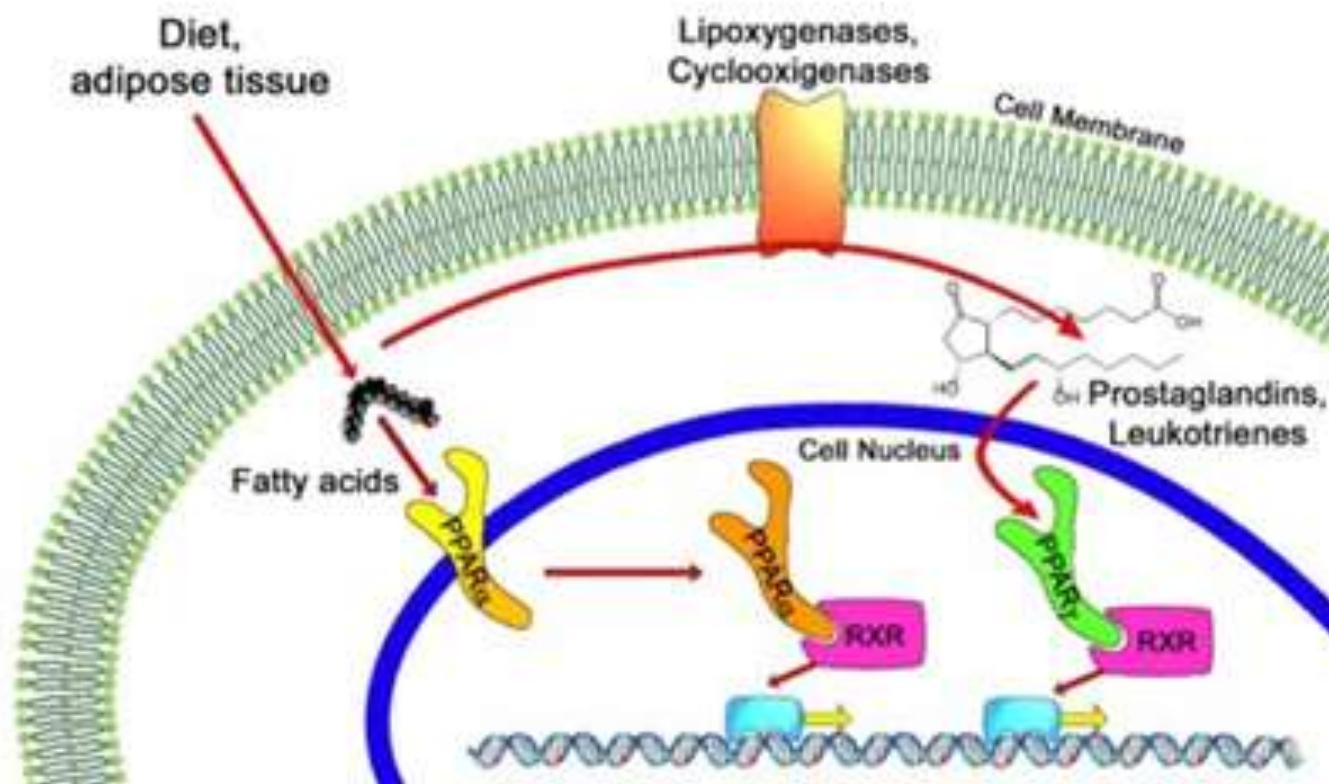
Reaktivni kisikovi
spojevi nastaju kao
posljedica upalnih
procesa

ω -3 PUFA

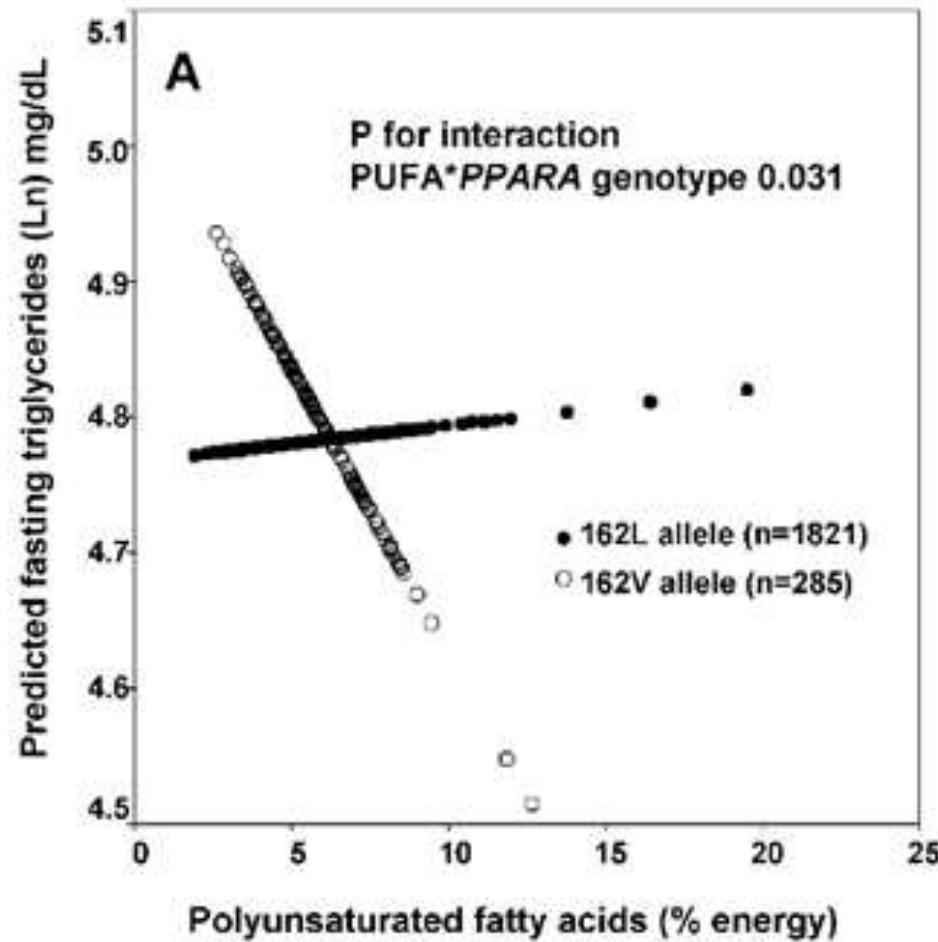
1. Antiinflamatorno
djelovanje

2. Generiranje
slobodnih radikala

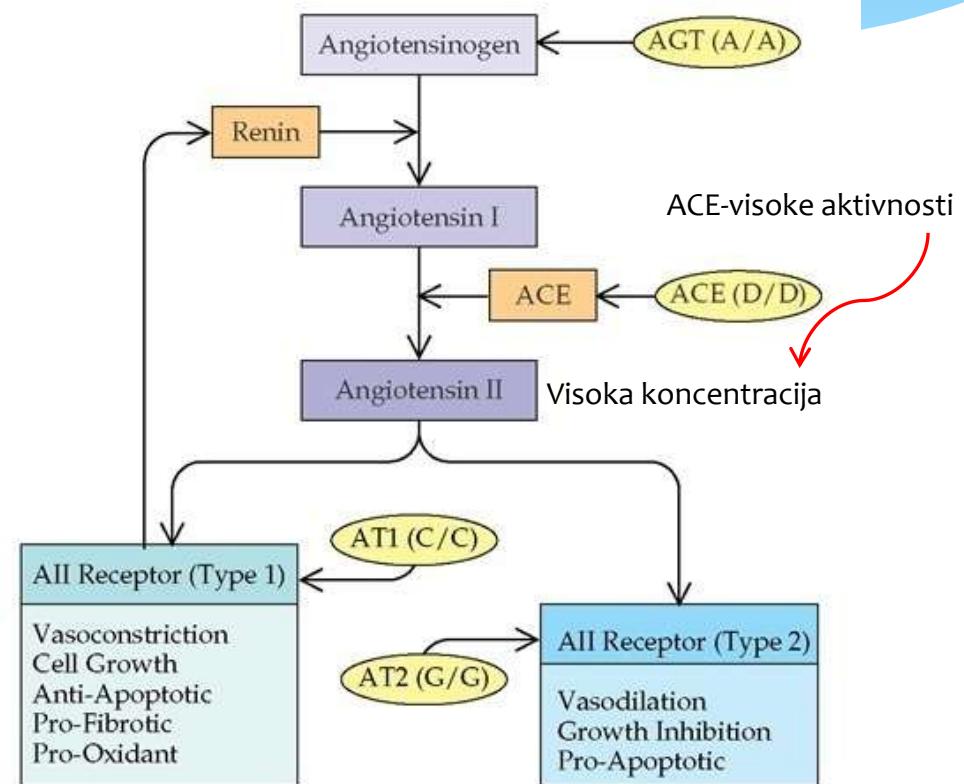
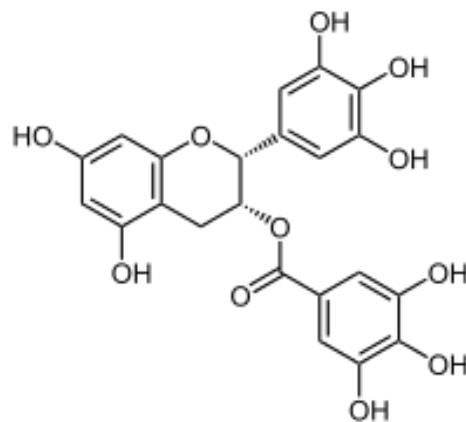
Upalno i protuupalno djelovanje dugolančanih ω -masnih kiselina



Polinezasičene masne kiseline nemaju jednak utjecaj na metabolizam lipida kod različitih individua



EGCG-polifenoli iz zelenog čaja i ACE



EGCG-polifenoli iz zelenog čaja i ACE

Epigalokatehin galat

Genotip visoke aktivnosti ACE-DD
-povećan rizik od karcinoma dojke

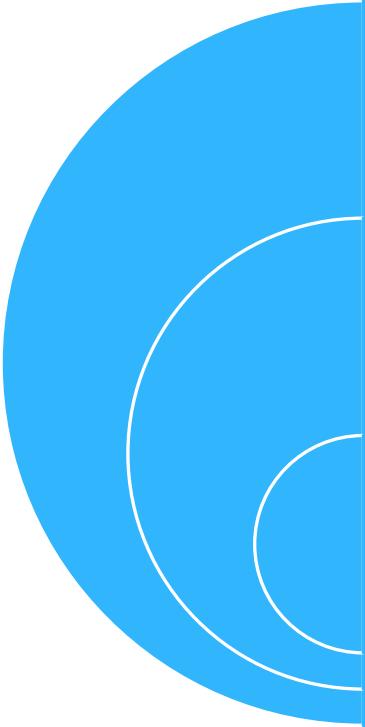
Genotipovi niske aktivnosti ACE- DI i II
Smanjen rizik

Konzumiranje zelenog čaja
također smanjuje rizik od
karcinoma

Nositelji genotipa visoke aktivnosti konzumiranjem zelenog čaja
znatno mogu smanjiti rizik od, dok oni s niskom aktivnosti ne
pokazuju takav učinak

Polifenoli prisutni u zelenom čaju (prvenstveno EGCG) imaju
protektivan učinak na stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva kod
visokih koncentracija angiotenzina II

VDR-vitamin D receptor i homeostaza kalcija



VDR Fok1 polimorfizam- nositelji duljeg F-alela pokazuju slabiji odgovor na vitamin D nego nositelji kraćeg F-alela:

Utjecaj na homeostazu kalcija i zdravlje kostiju

Rizik od kolonorektalnog karcinoma je kod nositelja duleg alela veći osobito pri nedovoljnem unosu kalcija

FTO gene i rizik za debljinu i dijabetes mellitus tipa 2

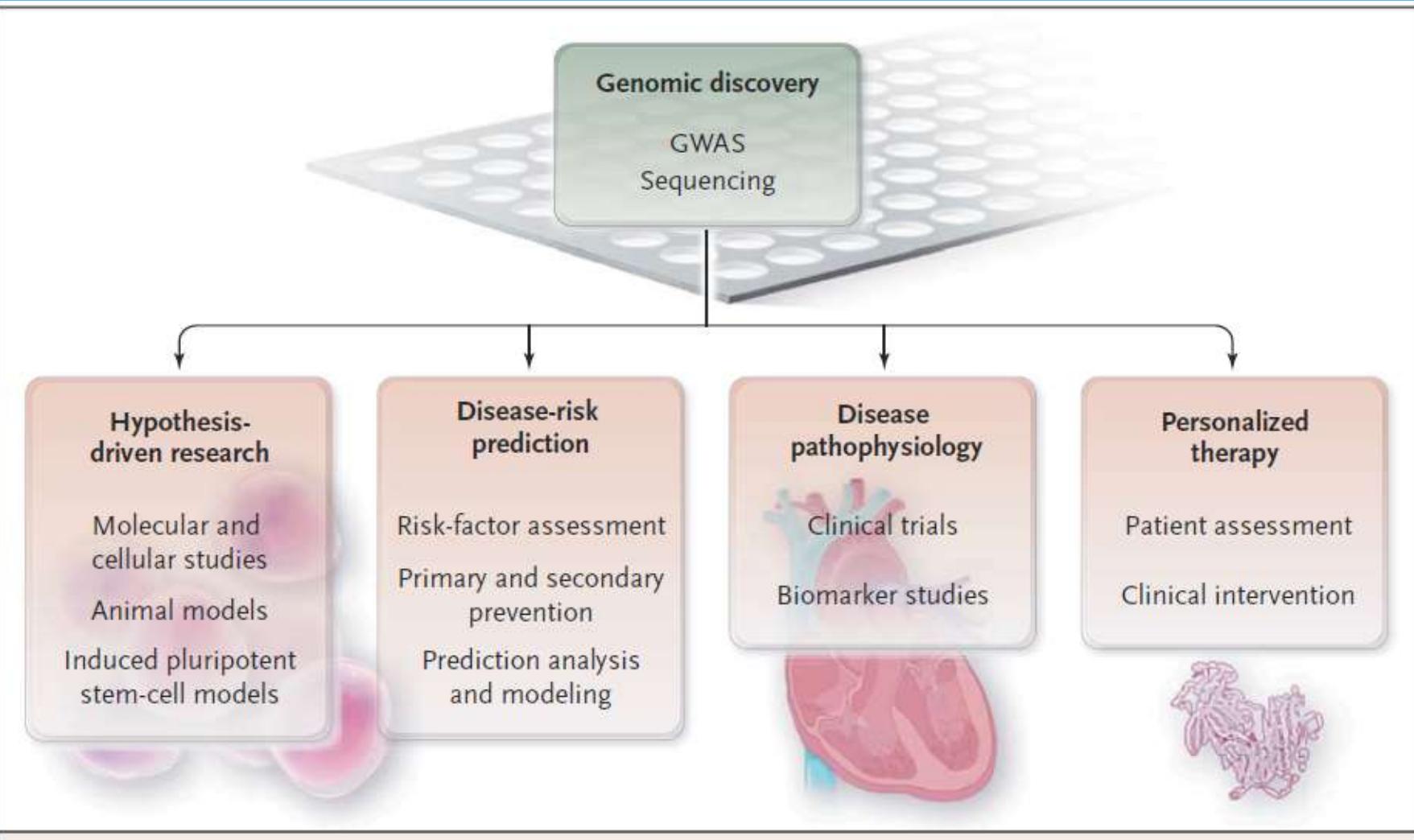
Gen povezan s masnim tkivom i debljinom
fat mass- and obesity-associated gene

rs9939609 SNP u prvom intronu FTO-gena je povezan s povećanom sklonosti za pretilost i diabetes mellitus

Istraživanje na djeci je pokazalo da ukoliko ime se omogući neograničeno konzumiranje hrane nositelji ove genske varijante konzumirat će znatno veće količine hrane nego li oni koji nisu nositelji

Također se pokazalo je učinak genske varijante znatno izraženiji kod nedostatka fizičke aktivnosti

Strategija nutrigenomike





Find out what your DNA says about you and your family!!!

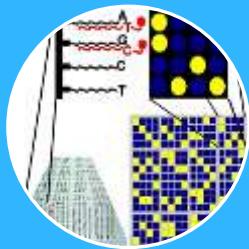
Modern times



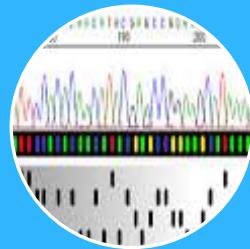
- Learn what percent of your DNA is from populations around the world
- Contact your DNA relatives across continents or across the street
- Build your family tree and enhance your experience with relatives
- Buy now \$99



Metode



Gene expression
microarray
technology



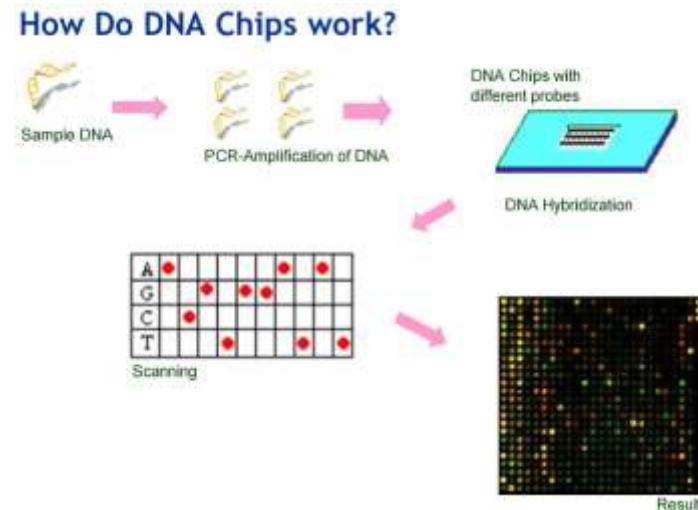
Sequencing-based
technologies



Bioinformatics and
Gene Ontology
database



- * Chip-DNA tehnologija (do preko 40000 gena na jednom čipu)
- * Ciljane genotipizacija u svrhu istraživanja patofizioloških temelja različitih bolesti (specifični SNP-setovi)
- * Rezultat-genska karta specifične skupine polimorfizama
- * Obrada rezultata?
- * Bioinformatika
- * Statistika
- * Tumačenje REZULTATA
- * Individualizirana prehrana



Primjena DNA-čipova

Klinička dijagnostika	Monitoring okolišnih čimbenika
<ul style="list-style-type: none">- Bolesti s genskom osnovom- Dijagnoza i prognoza karcinoma- Rezistencija na lijekove- Dijagnostika virusnih i bakterijskih infekcija	<ul style="list-style-type: none">- Okolišni čimbenici- Otkrivanje patogena/karcinogena- Sigurnost namirnica i obrada
Lijekovi	Biomedicinska istraživanja
<ul style="list-style-type: none">- Simultane višestruke genske analize- Probir lijekova	<ul style="list-style-type: none">- Otkrivanje mutacija- Otkrivanje novih gena- Funkcionalne genomske studije

Primjena DNA-čipova u nutrigenomici

Bioaktivni sastojak hrane	Hrana, piće	Model	Očekivani učinak na ciljani poremećaj	Analitička metodologija
Chiorella algae	Dodatak prehrani	Krvne stanice zdravog čovjeka	Regulacija metabolizma masti i ugljikohidrata	Custom diabetes-related microarray
Epicatechin	Kakao	Stanična linija humanog adenokarcinoma debelog crijeva Caco-2 stanice	Prevencija oksidativnog oštećenja DNA, redukcija upalnog odgovora	Human Haematological microarray
Reducirani unos kalorija	Dijeta	Krvne stanice pretilih osoba	Regulacija oksidativnog stresa i upale	Human Oligo Microarray

-
- * Temeljni cilj nutrigenomskih istraživanja je ispitivanje protoka informacije pod utjecajem nutritivnih supstanci od genoma do proteoma i metaboloma
 - * Ekspresija pojedinih gena- ispituje se danas vrlo osjetljivim tehnikama RT-PCR i sekvenciranjem, Chipovima
 - * Rezultati i ovih ali i starijih tehnika mogu analizirati ekspresiju ograničenog broja gena što ne može uvijek biti dostatno za zaključke o uzročno-posljedičnim odnosima između nutritivnih aktivnih tvari i biološkog učinaka.
 - * Za sada najbolje rezultate daje kada je usmjeren na dobro poznate pojedinačne čimbenike rizika
 - * Usavršavanje statistički i bioinformatičkih modeli trebalo bi u budućnosti doprinijeti konkretnim preporukama individualne prehrane koja bi obuhvaćala više područja, a ne samo pojedine faktore rizika