

PREGLEDNI RAD / REVIEW

Što je nutrigenomika? What is Nutrigenomics?

Martina Bašić¹, Dario Zrnc¹, Ana Butorac¹, Irena Landeka Jurčević¹, Domagoj Đikić²,
Višnja Bačun-Družina¹

¹Prehrambeno-biotehnoški fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Pierottijeva 6, Zagreb, Hrvatska

²Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Rooseveltov trg 6/3, Zagreb, Hrvatska

Sažetak

Uspjehom projekta sekvencioniranja ljudskog genoma, povećalo se razumijevanje uzroka, a time i prevencije različitih bolesti u ljudi. Spoznalo se da mijenjajući prehrambene navike možemo spriječiti pojavu nekih bolesti. Tako se na području istraživanja prehrane razvija nova disciplina, nutrigenomika. Taj novi smjer molekularne prehrane omogućuje upoznavanje pozadine interakcije hrane koju konzumiramo i našeg genetičkog profila, a time nam daje i mogućnost razvoja novih načina liječenja i prevencije bolesti. U ovom radu opisani su osnovni ciljevi i metode nutrigenomike te njena praktična primjena u razvoju koncepta individualne prehrane.

Ključne riječi: nutrigenomika, prehrana, humani genom, bolest

Summary

The success of sequencing the human genome has led to the increasing understanding of causes and thus the prevention of various human illnesses. It is understood that by adjusting ones dieting habits one can prevent disease appearance. Such knowledge has made way for a new discipline in the field of nutrition research, nutrigenomics. This novel direction of molecular nutrition provides insight into the interaction of the food we consume and our genetic profile, and therefore grants the possibility to develop new methods of treatment and disease prevention. This article encloses the description of the primary objective and the methods of nutrigenomics as well as its practical implementation in the development of an individual diet concept.

Keywords: nutrigenomics, nutrition, humane genome, illnesses

Uvod

Od vremena grčkog liječnika Hipokrata, prehrana ima jasnu i prepoznatu ulogu u očuvanju zdravlja. No od tada se razumijevanje povezanosti između hrane i zdravlja razvilo od nagađanja do uvjerljivih dokaza. Moderna je znanost omogućila spoznaju da nisu samo određeni hranjivi sastojci esencijalni, već da su i specifične količine svakog od njih neophodne za zdravlje ljudi (Mutch i sur., 2005). Ljudski je razvoj jasno definiran utjecajima okoline (prehrana, pušenje, fizička aktivnost, edukacija) i nasljeđem (genom), što ukazuje da se oba aspekta moraju uzeti u obzir. Moderne nam tehnologije omogućuju istraživanje oba aspekta istovremeno, a vrhunac je završetak sekvencioniranja ljudskog genoma 2001. godine (Venter i sur., 2001). Napredak metoda molekularne biologije, biotehnologije te bioinformatike doveo je do mogućnosti da se istraživanja jednog gena i njegovog produkta prošire na istraživanja svih gena, proteina i metabolita s ciljem dobivanja podataka koji se mogu povezati s ostalim biološkim elementima prisutnim u određenom organizmu (Li, 2011). Upravo je to potaknulo razvoj "omika" (grč. potpun ili sav) kao što su genomika, transkriptomika, proteomika i metabolomika, a koje istražuju genom određenog organizma, molekule mRNA, proteine i metabolite (Mutch i sur., 2005).

Od trenutka sekvencioniranja nekoliko eukariotskih genoma, razumijevanje bolesti u ljudi je napredovalo velikom brzinom (Kaput i Rodriguez, 2004). Spoznalo se, da je moguće spriječiti pojavu nekih monogenetskih bolesti u kojima je jedan

gen disfunkcionalan, poput galaktozemije ili fenilketonurije, promjenom konzumacije određenih hranjivih sastojaka (Jimenez-Sanchez i sur., 2001). S druge strane, poligenetske multifaktorijske bolesti (karcinom, pretilost, dijabetes i kardiovaskularne bolesti) u zapadnom svijetu poprimaju epidemijske razmjere. Prehrambena intervencija u prevenciji tih bolesti kompleksan je i ambiciozni cilj koji zahtjeva ne samo znanje kako pojedini hranjivi sastojak utječe na biološki sustav, nego kako će i kompleksna mješavina hranjivih sastojaka ulaziti u interakcije, a sve s ciljem moduliranja bioloških funkcija organizma (Arab, 2004). Stoga, znanost o prehrani se ne može više sagledavati samo kroz jednostavne epidemiološke studije čiji je cilj identificirati povezanost prehrane i kroničnih bolesti u genetički nekarakteriziranoj populaciji, nego je potrebno i poznavanje kompleksne stanične i molekularne biologije, udruženo s biokemijom i genetikom (Mutch i sur., 2005).

Ciljevi i razvoj nutrigenomike

S uspjehom projekta mapiranja ljudskog genoma i napretkom molekularnih metoda, nova disciplina, nutrigenomika, nastaje na području istraživanja prehrane. Taj novi smjer molekularne prehrane, koji rasvjetljava pozadinu interakcija između sastojaka hrane i ljudskog genoma, može osigurati strategije za razvoj sigurnih i učinkovitih metoda dijetoterapije (Lau i sur., 2008).

Razvoj nutritivne genomike može se pratiti od početka 90-tih godina prošlog stoljeća. Glavni je cilj bio spoznati in-



terakcije između prehrambenih čimbenika i genoma koje moduliraju ekspresiju genotipa (Lau i sur., 2008). Pojam nutrigenomike definiran je 2002. godine i opisuje regulaciju ekspresije gena putem hrane odnosno komponenata hrane, koristeći se dostignućima novih genomskih pristupa (Chadwick, 2004).

Nutrigenomika je primjer integriranih "omika" jer uključuje i transkriptomiku, proteomiku, metabolomiku i druge „omike“, a sve u svrhu objašnjenja utjecaja hrane na ekspresiju gena (Hocquett i sur., 2009). Osnovi cilj nutrigenomike je istraživanje interakcija između sastojaka hrane i ljudskog genoma uz nastojanje otkrivanja biomarkera prehrambenog podrijetla i bolesti (Hocquett i sur., 2009). Nutrigenomika nam donosi i objašnjenje kako hrana utječe na metabolizam u cilju poboljšanja metaboličkog stanja (German i sur., 2003), a informacije koje nam daju "omike" omogućuju da metabolička stanja definiramo s većom preciznošću u odnosu na klasične pristupe definiranja bolesti (Hocquett i sur., 2009). Dugoročni cilj nutrigenomike je istraživanje utjecaja hrane na cijeli organizam koristeći integrirani pristup. Prednost takvog pristupa je da se istraživanja mogu usmjeriti na populacije, subpopulacije, pojedince, njihovu prehranu, način života tijekom više godine promatranja pa su etička, pravna i društvena stajališta nutrigenomike vrlo složena (Castler i sur., 2006; Astley, 2007).

Činjenica da različiti odgovori na prehranu ovise o specifičnim karakteristikama svakog pojedinca nije nova. Još su 1965. godine Keys i suradnici u istraživanju o učincima prehrane na plazmatske koncentracije kolesterola, istaknuli značajnu razliku u odgovorima između pojedinaca te su zaključili da upravo urođene karakteristike pojedinaca dovode do različitih odgovora lipida u istoj prehrambenoj intervenciji. Zaključak da svaki pojedinac može odgovoriti različito na isti način prehrane postao je ključan u otkrivanju čimbenika koji definiraju različiti odgovor u određenom organizmu (Hesketh i sur., 2006; Lau i sur., 2008).

Na temelju navedenog zaključeno je da područje nutrigenomike donosi razne mogućnosti kreiranja prehrane temeljene na individualnom genomu (Subbiah, 2010), a projekt ljudskog genoma omogućio je okvir za sljedeće:

- detekciju pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama;
- definiranje njihove povezanosti s metaboličkom neravnotežom;
- kreiranje lepeze nutrigenomičkih testova koji se mogu evaluirati u kliničkim laboratorijima.

Istraživanja temeljena na etnofarmakologiji, fitoterapiji i dodacima prehrani osigurala su nedvosmislene dokaze o interakciji pojedinih dodataka prehrani i genoma. Takve interakcije uzrokuju određene promjene u ekspresiji gena te upućuju na mogućnost da genetska varijabilnost dovodi do značajnih razlika u individualnom odgovoru na prehrambene čimbenike (Shay i Banz, 2005; Fenech, 2008). Najnovije spoznaje o povoljnom utjecaju sastojaka hrane na aktivnost gena potiču komercijalni razvoj nutraceutika i funkcionalne hrane s ciljem modificiranja negativnih zdravstvenih učinaka individualnog genetskog profila. Istraživanja koja su u tijeku pomoći će validiranju nutrigenomičkog koncepta za odabrane gene i kontinuirano razvijati nove nutrigenomičke testove (Subbiah, 2010).

Koncept individualne prehrane

Cilj nutrigenomičkih istraživanja je postići koncept individualne prehrane odnosno preporuke za konzumaciju hrane i/ili dodataka prehrani temeljenih na ukupnom genetičkom profilu neke osobe. Taj genetički profil se može procijeniti na temelju genetičkih testiranja pri rođenju i tijekom života.

Razvoj znanosti je jasno pokazao uključenost prehrane u veliki broj bolesti i poremećaja kao što su: upalna stanja, kardiovaskularne bolesti, dijabetes tip 2 i karcinom kolona. To je dijelom i pokrenulo razvoj funkcionalne hrane odnosno komponenata prehrane s posebnom zdravstvenom vrijednošću. Tako je pokrenuta paleta uspješnih proizvoda kao što su probiotici i specifične masne kiseline. Međutim, nedostaju biomarkeri za kvantifikaciju zdravstvenog statusa ljudi pa se liječenja uglavnom oslanjaju na ishode bolesti umjesto na karakteristike zdravog stanja ljudskog organizma (van Ommen, 2007). Tako se, za razliku od farmakoloških i biomedicinskih istraživanja, gdje se razvijaju pojedine bioaktivne komponente s ciljem liječenja dobro definiranih bolesti, znanost o prehrani bavi prevencijom bolesti i očuvanjem zdravlja (Ryan-Harshman i sur., 2008).

Zapažanja "omika" u intervencijskim studijama u ljudi jasno pokazuju da su intraindividualne razlike između ispitanika značajnije utjecale na cjeloviti ishod istraživanja nego li različiti dijetalni programi. Dob, spol, način života, fenotip i genotip određene osoba, zajedno pridonose njenim prehrambenim potrebama te odgovoru na određenu hranu (van Ommen, 2007). Nedavna istraživanja metoda zdravstvenih intervencija te utjecaja individualizacije u prehrani, pokazuju da savjet koji je usmjeren prema određenoj osobi obzirom na individualne fizikalne parametre, na promjene životnih navika i obzirom na okoliš, je učinkovitiji u zdravstvenom ponašanju pojedinca nego kada se uputi opća javnozdravstvena informacija (Bouwman i sur., 2008). Stoga je za očekivati da će nutrigenomika značajno utjecati na prevenciju i liječenje bolesti povezanih s prehranom.

Molekularne metode za istraživanja u nutrigenomici

Molekularne metode korištene u nutrigenomici baziraju se na analizi mRNA (transkriptomika), proteina (proteomika), genoma (genomika) i metabolita (metabolomika). Cilj istraživanja je odrediti specifični odgovor metabolizma pojedinca na određeni nutrijent ili namirnicu na epigenetskoj razini te promjenu ekspresije gena ili koncentracije mjerenih metabolita, zatim detekcija novih alela gena, mehanizama i metaboličkih putova kojima nutrijenti mijenjaju fiziologiju stanice (Slika 1).

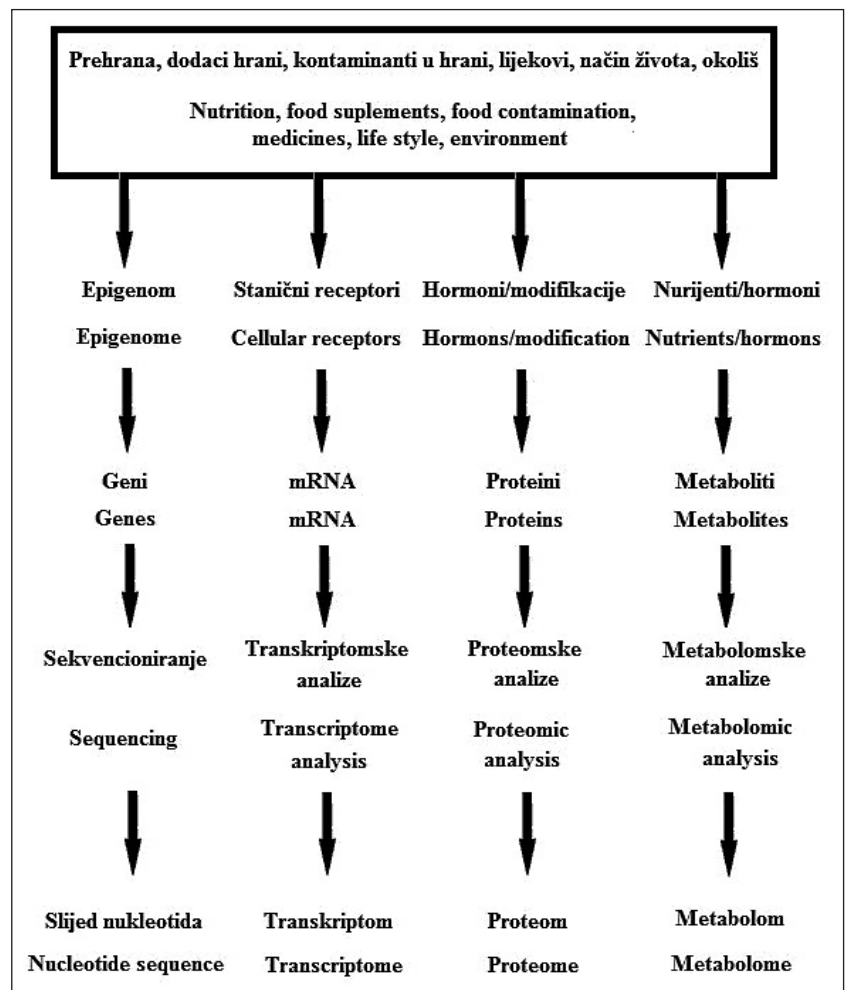
Za potrebe nutrigenomike potrebno je koristiti više tehnika istovremeno kako bi se došlo do relevantnih rezultata istraživanja. U polju transkriptomike određuje se odgovor stanica ili organizama na različitu prehranu mjereći ekspresiju gena detekcijom količine mRNA transkripata. Najčešće korištena tehnika je uporaba DNA-mikropolja (Spielbauer i Stahl, 2005). Korištenjem analiza DNA-mikropolja za potrebe nutrigenomike očekuje se kroz dogledno vrijeme stvaranje bioinformatičkih knjižnica. Uz metodu DNA-mikropolja ko-

risti se lančana reakcija polimeraze uz reverznu traskriptazu (engl. Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction - RT-PCR) i metoda hibridizacije molekula RNA (Northern Blotting) za provjeru dobivenih podataka transkriptomike (Kussmann i sur., 2008). Globalna analiza ekspresije gena, iako trenutno korištena većinom samo u znanstvene svrhe, počinje mijenjati lice moderne medicine. Kao dijagnostički alat ova će tehnika u budućnosti omogućiti rano određivanje različitih bolesti kao što su rak ili tumori.

Obzirom da količina molekula RNA u stanici ne odgovara uvijek količini sintetiziranih proteina, analiza proteoma počinje se koristiti kao sekundarno polje za istraživanja u nutrigenomici (Schweigert, 2007; Kussmann i Afolter, 2009). Osnovna tehnika je dvodimenzionalna poliakrilamidna gel elektroforeza (engl. 2D-PAGE – Two dimensional PolyAcrylamide Gel Electrophoresis), nakon koje većinom slijedi analiza proteina jednom od tehnika spektrometrije masa. Na određeni protein se djeluje specifičnom proteazom s ciljem hidrolize proteina te dobivanja peptidnih fragmenata specifičnih masa (engl. protein fingerprint) koji se najčešće analiziraju pomoću MALDI-TOF-MS (engl. Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry). Spektrometar je povezan s računalom na kojem se obrađuju rezultati te određuje vrsta proteina na principu uspoređivanja eksperimentalno dobivenih masa s *in silico* dobivenim fragmentima proteina smještenih u bazama podataka. Odstupanje od očekivanih masa fragmenata proteina pripisuju se točkastim mutacijama, insercijama ili delecijama u strukturnim genima. Treba napomenuti da su navedene tehnike moguće samo ako se analizira homogena populacija stanica. U slučaju različitih populacija s drugačijim ekspresijskim profilima, analiza proteoma postaje neizvjestan zadatak. U budućnosti bi se za analizu proteoma mogla koristiti specifična antitijela postavljena na mikro ploče pomoću kojih će biti moguće identificirati i kvantificirati svaki protein (Kussmann i sur., 2006; Ozdemir i sur., 2009; Kussmann i sur., 2010).

Genomika je znanost koja proučava sve gene određenog organizma, njihovu ulogu i genske polimorfizme. U nutrigenetici, najvažnija istraživanja provode se na detekciji pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama (engl. Single Nucleotide Polymorphism - SNP). Uloga gena se određuje pomoću eksperimenata u kojima je onemogućena funkcija gena (tehnik *knock-out*, *knock-in*) te pomoću interferencije RNA molekula (García-Cañas i sur., 2010).

Metabolomika proučava metabolite kao što su na primjer metabolički intermedijeri, hormoni i druge signalne molekule te sekundarne metabolite, a koji imaju različiti kemijski sastav, molekularnu masu i fizikalna svojstva. Posljedično, ne postoje tehnike i metode kojima bi se mogao paralelno odrediti cijeli metabolom. Najčešće se koriste kombinirane tehnike za analizu kao što su plinska i tekućinska kromatografija (engl.



Slika 1. Metode za analize u nutrigenomici
Figure 1. Methods for analysis in nutrigenomics

Gas Chromatography / Liquid Chromatography), tekućinska kromatografija / elektro sprej ionizacija / masena spektrometrija (engl. Liquid Chromatography / ElectroSpray Ionization / Mass Spectrometry) i tekućinska kromatografija / nuklearna magnetska rezonancija (engl. Liquid Chromatography / Nuclear Magnetic Resonance). Uobičajeno u sisavaca se nalazi između 4000 i 20000 metabolita, međutim današnjim metodama moguće je točno odrediti samo otprilike 20%. Za daljnji razvoj novih metoda bit će potreban veliki napor internacionalnih timova znanstvenika kako bi se identificirali svi metaboliti određenog organizma. Najčešće korišteni uzorci za analizu su urin i serum. Analiza metaboloma u budućnosti koristiti će se za klasifikaciju, pravovremenu prevenciju i liječenje bolesti izazvanih nepravilnom prehranom (Hannelore i Wenzel, 2006).

Bolesti povezane s prehranom

Od oko 1000 gena povezanih s bolestima u ljudi, njih otprilike 97% odnosi se na monogenske bolesti, to jest samo je jedan disfunkcionalan gen odgovoran za njihovu pojavu. Bolesti kao galaktozemija (recesivna mutacija u genu za galaktoza-1-fosfat; povećanje rizika za razvitak mentalne retardacije) i fenilketonurija (mutacija u enzimu fenilalanin hidrolaza; povećanje rizika za pojavu neuroloških oštećenja) mogu se lagano izliječiti prestankom unosa galaktoze i fenilalanina



(umjesto fenilalanina koristi se tirozin). Najčešće bolesti u zapadnom svijetu danas su kardiovaskularne bolesti, dijabetes, debljina i rak. Njihovu pojavu uzrokuje više čimbenika, a u samoj manifestaciji bolesti sudjeluje više od jednog gena pa ove bolesti spadaju u poligenске (Mutch i sur., 2005).

U ljudi mogućnost obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti ovisi o genetičkom profilu, dobi, spolu i životnim navikama pojedinca. Jedan od važnih uzročnika ovih bolesti su različiti lipoproteini u krvnoj plazmi, odnosno različite varijacije u genima za apolipoproteine: apo A-I, apo A-IV, apo B i apo E. Istražena je uloga omega-3 polinezasićenih masnih kiselina (engl. PolyUnsaturated Fatty Acids - PUFA) u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. One pozitivno djeluju na više načina (Minieri i Di Nardo, 2007):

- odgovorne su za održavanje niske koncentracije Ca^{2+} iona u vaskularnim mišićnim stanicama, sprječavajući pritom vazokonstrikciju;

- smanjuju mogućnost ateroskleroze, smanjujući razinu triglicerida u plazmi;

- protuupalnim djelovanjem sprječavaju tvorbu tromba;

- djeluju antiaritmijski modulirajući aktivnost Na^+ , K^+ i Ca^{2+} kanala u srčanim stanicama.

Glavni lipoproteini odgovorni za pojavu srčanih bolesti su lipoproteini male gustoće (engl. Low Density Lipoproteins - LDL) i lipoproteini velike gustoće (engl. High Density Lipoproteins - HDL), odnosno povišene vrijednosti LDL-a i snižene vrijednosti HDL-a. Postoje lijekovi za borbu protiv ovih bolesti, no njihovo djelovanje nije uniformno te varira od jedne do druge osobe. Za varijaciju u djelovanju odgovorne su genetičke razlike u populaciji (Mutch i sur., 2005). HDL igra kritičnu ulogu u prevenciji srčanih bolesti transportirajući kolesterol iz perifernih tkiva do jetre gdje se izlučuje putem žuči. Nedavno je otkriveno da je razina HDL u plazmi povezana s unosom n-3 i n-6 PUFA, ali i sa spolom. Pronađen je SNP u genu apo A-I. Kod pojedinca s jednom varijantom gena uočena je viša razina HDL nakon unosa veće količine n-3 i n-6 PUFA (pozitivan učinak), dok je u drugom uočen suprotni učinak (Iacoviello i sur., 2008). Više SNP-ova djeluju na funkciju LPL-a promovirajući srčane bolesti. Najčešći među njima je SNP T495G, koji je izravno povezan s višom koncentracijom triglicerida u plazmi, te nižim koncentracijama HDL-a (Mutch i sur., 2005).

Iz ovih i sličnih studija zaključeno jer da pojedine namirnice kao što su voće, povrće i riba, ali i retinoična kiselina, likopen, fitoantitoksin resveratrol i aminokiselina metionin pozitivno djeluju na organizam i sprječavaju pojavu kardiovaskularnih bolesti (Minieri i Di Nardo, 2007). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije više od 60% bolesti 2020. godine bit će povezano s pretilošću. Iz tog razloga, puno spojeva ispitano je za potencijalno korisno djelovanje u kontroli tjelesne mase. Pronađena su dva spoja koja sigurno i uspješno omogućavaju gubitak tjelesne mase: hidroksi-limunska kiselina (engl. HydroxyCitric Acid - HCA) izolirana iz osušene kore biljke *Garcinia cambogia* i mikronutrijent NBC (engl. Niacin-Bound Chromium III). Provedena istraživanja povećane tjelesne mase u ljudi ukazuju da je pretilost povezana i s drugim bolestima

pa tako u 80% ljudi s dijabetesom tipa 2, nadalje u 70% s kardiovaskularnim bolestima i u 42% ljudi s nekim oblikom raka. Uz poznate terapije protiv pretilosti kao što su smanjeni unos hrane, veća fizička aktivnost i farmakoterapija, danas se sve više koriste i ranije spomenuti dodaci prehrani: NBC i HCA. Mehanizam djelovanja oba spoja u ljudi do danas nije potpuno razriješen, ali istraživanja na miševima su pokazala da NBC uspješno smanjuje razinu triglicerida, kolesterola te LDL-a u plazmi, a poznato je da djeluje preventivno i na pojavu dijabetesa tipa 2. Sličnim ispitivanjima na štakorima pronađeno je da HCA povećava sintezu serotonina, spoja uključenog u osjećaj sitosti. U studijama na humanim stanicama otkriveno je da HCA smanjuje ekspresiju gena koji kodira protein perilipin, što za posljedicu ima bržu disperziju lipidnih kapljica, smanjuje i ekspresiju gena *EPHX2* koji umanjuje rizik od pojave kardiovaskularnih bolesti (Lau i sur., 2008).

Uz navedene spojeve ulogu u kontroli tjelesne težine imaju i transkripcijski faktori peroksisom proliferator aktivirani receptori (engl. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors - PPAR). Oni reguliraju metabolizam lipida i glukoze te ukupnu energetske homeostazu. Postoje tri vrste PPAR, a njihove uloge određene su u ispitivanjima na miševima. PPAR α aktivira oksidaciju masnih kiselina u jetri sprječavajući skladištenje masti i aterosklozu. PPAR β/δ djeluje na isti način u mišićnom i adipoznom tkivu, dok je PPAR γ glavni regulator proliferacije adipoznih stanica. Cilj istraživanja je pronaći spojeve koji bi stimulirali veću ekspresiju ovih transkripcijskih faktora što bi imalo pozitivno djelovanje na smanjenje tjelesne mase pojedinca (Stienstra i sur., 2007).

Za razliku od ostalih bolesti, tumore je jako teško karakterizirati. Niti jedan tumor nema istu, pa ni sličnu, ekspresiju ili mutaciju gena pa je njihova prevencija ili liječenje vrlo kompleksno (Mutch i sur., 2005). Učestalost pojave tumora varira između pojedinaca iste populacije s istim prehrambenim navikama, što govori da njihova pojava ovisi i o genomu (Iacoviello i sur., 2008).

U studijama provedenim na pokusnim životinjama ustanovljeno je da molekule PUFA (engl. PolyUnsaturated Fatty Acids) imaju ulogu u regulaciji stanica zdravog i tumorskog tkiva. Slično kao i kod kardiovaskularnih bolesti, za prevenciju nastanka tumora preporuča se unos većih količina ribe iz razloga što su bogate omega-3 masnim kiselinama. Omega-3 PUFA pozitivno djeluju na regulatorne gene staničnog ciklusa, transkripciju, sintezu prostaglandina i sintezu dušikovog oksida, međutim mehanizam njihovog djelovanja još nije potpuno razriješen (Mutch i sur., 2005). Omega-3 masne kiseline štite i od pojave raka prostate, smanjujući ekspresiju gena za ciklooksigenazu-2 (*COX-2*), jednog od ključnih enzima u metabolizmu masnih kiselina i pojave raka dojke u postmenopausalnih žena (Iacoviello i sur., 2008).

Dijabetes tip 2 je metabolički poremećaj uzrokovan poremećajem lučenja inzulina ili rezistencijom ciljnih tkiva na inzulin. Na pojavu dijabetesa tipa 2 najviše utječu genetički čimbenici, stil života, unos hrane bogate mastima, ali i okoliš u kojem se živi. U studijama provedenim na pokusnim životinjama su pronađena dva proteina uključena u njegovu

pojavu: SREBP (engl. Sterol Response Element Binding Proteins) i PPAR. Proteini SREBP su transkripcijski faktori vezani za membranu koji imaju važnu ulogu u sintezi i unosu kolesterola, masnih kiselina i triglicerida, ali i pojavu rezistencije na inzulin. Već ranije spomenuti PPAR α , β/δ i γ važni su transkripcijski faktori koji reguliraju metabolizam masnih kiselina te diferencijaciju adipocita. Pronađena je točkasta mutacija u PPAR γ 2 koja smanjuje mogućnost pojave dijabetesa tipa 2 (Mutch i sur., 2005).

Dijabetes tip 2 ima i genetičku predispoziciju, stoga pojedinci s oboljelim rođakom u prvom koljenu imaju 3,5 puta veću vjerojatnost da će i sami oboljeti. Isto tako, predispozicija za dijabetes može se prenijeti s majke na dijete preko mitohondrijske DNA (mtDNA). Pojava bolesti povezana je s više mutacija u mtDNA, ali najčešća od njih je točkasta mutacija u genu koji kodira za leucin tRNA (Stevenson i sur., 2006).

Poveznica između spoznaja i primjene nutrigenomike

Ghosh (2010) smatra da je teško uvjeriti potrošače o povezanosti ljudskog genoma s novim prehrambenim proizvodima te da je prihvatljiviji način preporuka individualne prehrane. Nadalje, prehrambena industrija traži jasne dokaze o zdravstvenoj učinkovitosti proizvoda na temelju znanstvenih spoznaja kako bi iste plasirala na tržište. Povećana potražnja za prehrambenim proizvodima s poboljšanim nutritivnim sastojcima i onima iz ekološkog uzgoja ukazuju na potrebu potrošača za proizvode za individualnu primjenu, a koji odgovaraju njihovoj etičkoj svijesti kao i njihovim prehrambenim navikama. Specifični prehrambeni proizvodi (fenotipski), kao na primjer oni bez kolesterola ili oni koji sadrže probiotike, a čija je klinička učinkovitost dokazana, namijenjeni su potrošačima koji znaju da su izloženi riziku određenih bolesti ili da bi mogli biti u rizičnoj skupini zbog obiteljske anamneze ili specifičnog načina života. Prehrambeni proizvodi namijenjeni određenom životnom razdoblju su također prisutni na tržištu kao na primjer folna kiselina za trudnice, dodaci prehrani specifično namijenjeni djeci i starijim osobama, punomasno mlijeko za konzumaciju do pete godine života, djelomično obrano mlijeko za stariju djecu i adolescente, obrano mlijeko za odrasle i drugi. Nadalje, na tržištu se nalaze genotipski prehrambeni proizvodi za pojedine skupine oboljelih ljudi, na primjer za dijabetičare (Astley, 2007).

Utjecaj hrane na zdravlje čovjeka ne može se u potpunosti razumjeti bez znanstvenog objašnjenja kako sastojci hrane djeluju na molekularnoj i subcelularnoj razini. Takav holistički pristup omogućuje primjena postgenomskih tehnologija, a sažimanje svih dostupnih informacija o hrani omogućuje nam bolje razumijevanje kako sastojci hrane dolaze u interakcije s genima, proteinima i metabolitima (Palou, 2007).

Kao što je već i istaknuto, nutrigenomici je cilj povezati istraživanja genoma, istraživanja na području molekularne biotehnologije i molekularne prehrane u cilju novih saznanja o prehrani i zdravlju (Palou, 2007), a sve je to uključeno kroz:

- razumijevanje kako hrana utječe na homeostazu organizma, da bi se procijenili učinci prije nego što se bolest razvije;

- ispitivanje u kojem opsegu utjecaj hrane na zdravlje ljudi ovisi o genomu određene osobe;

- osmišljavanje optimalnih dijetalnih intervencija s ciljem poboljšanja metaboličke homeostaze i zdravlja te sprječavanja bolesti;

- kreiranje jedinstvene individualizirane prehrane prema specifičnim zahtjevima pojedinca, uzimajući u obzir genetsku pozadinu, način života i anamnezu.

Nutrigenomika je zastupljena na tržištu prehrambenih proizvoda i dodataka prehrani što pokazuje prije spomenuti proizvodi koji se reklamiraju da služe za poboljšanje zdravlja. Upravo stoga, javljaju se potrebe za novim pravnim propisima na području prehrambenih i zdravstvenih tvrdnji. Tvrdnje o smanjenju rizika od bolesti su dopuštene, ukoliko su potkrijepljene znanstvenim dokazima. I tu nutrigenomika ima važnu ulogu. Kao prvo, jedan od glavnih izazova u procjeni sigurnosti i učinkovitosti prehrambenog proizvoda je točna procjena dugoročnih učinaka, čemu značajno može pridonijeti razvoj novih modela temeljenih na nutrigenomici. Drugo, koncept profila nutrijenata početno predstavljen u svakodnevnom životu i na tržištu, a baziran samo na nekoliko komponenata hrane (zasićene masti, transmasne kiseline, sol, šećeri), progresivno će se širiti u budućnosti upravo uz pomoć nutrigenomike. Postojeće znanje o interakciji između genoma i hrane otvara put prema prehrambenim smjernicama koje se mogu uputiti svakom pojedincu da smanji elemente rizika povezane s prehrambenim navikama (Palou, 2007).

Individualna prehrana je još uvijek u povojima, no i potrošači kontinuirano ističu velika očekivanja od znanstvene zajednice da istraži utjecaj svakodnevne prehrane na genom pojedinca. Obzirom na nove nutrigenomske prehrambene potrebe nameću se određena etička pitanja jer će biti potrebno provoditi rigorozne i transparentne načine prikupljanja i obrade informacija, a istovremeno osigurati zaštitu privatnosti svakog pojedinca. Poseban izazov je i edukacija potrošača s ciljem bolje informiranosti i njegove svjesnosti o mogućnosti vlastitog odabira (Palou, 2007).

Izazovi za budućnost u nutrigenomici

Projekt ljudskog genoma stvorio je analitičke metode za određivanje genoma te holističke načine proučavanja gena i njihovih funkcija (Oliver, 2005; Ozdemir i sur., 2011). Nakon završetka projekta, istaknuti su i ciljevi za daljnja istraživanja:

- ispitivanje novih načina koji će omogućiti otkriće uloge sastava genoma u najčešćim bolestima današnjice, kao što su kardiovaskularne bolesti, dijabetes, mentalne bolesti i karcinom;

- nove metode za ranu detekciju bolesti;

- otkrića na području epigenomike s ciljem razumijevanja bioloških putova.

Napredak na svim navedenim područjima imat će i značajni utjecaj na nutrigenomiku. Kao prvo, česte kronične nezarazne bolesti poput dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti su dokazano povezane s načinom prehrane i upravo će takve bolesti biti jedan značajan dio istraživanja na području genoma u narednim



godinama (Ordovas i Corella, 2006). Također, slijedit će i istraživanja karcinoma, budući da se broj dokaza o povezanosti malignih bolesti i prehrane sve veći. Razvoj novih metoda ranog otkrivanja bolesti će voditi u još značajniju i intenzivniju prevenciju, uključujući i dugoročne prehrambene intervencije. Treće, novi alati koji će omogućiti sekvencioniranje individualnih genoma uz niske troškove, dovest će do povećanja broja zainteresiranih pojedinaca koji će tražiti informaciju o vlastitim genima, a to je prvi korak u kreiranju tržišta individualne prehrane. I na kraju, kako će znanstvenici razvijati nove metode i tehnologije da se poveća razumijevanje bioloških putova, doći će do porasta znanja o ciljnim molekulama ili ciljnim metaboličkim putovima potencijalnih lijekova ili nutrijenata (Oliver, 2005; Ozdemir i sur., 2009).

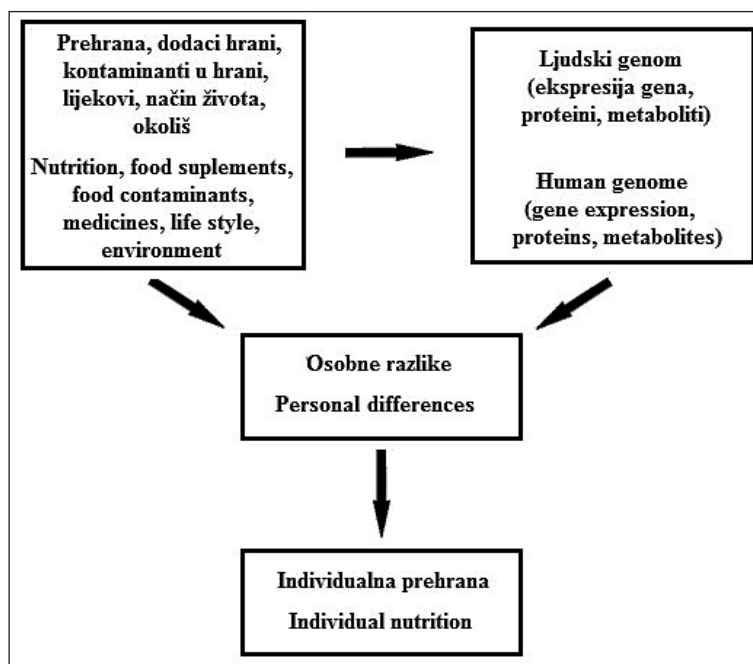
Zasigurno, nutrigenomiku čekaju brojni izazovi. Potrebne su primjerene populacijske studije odgovarajućeg dizajna, klinička ispitivanja odgovarajuće veličine i kvalitete te specifična ispitivanja proizvoda s ispitanicima izabranim prema specifičnim genetskim značajkama. Kako su znanstveni dokazi u korist nutrigenomike u porastu, pozornost se mora usmjeriti i na druge aspekte koji su usko povezani s nutrigenomikom, a uključuju prihvaćenost tih spoznaja u populaciji te uspostavljanje odgovarajućih izvora širenja informacija.

Dvije vrste proizvoda su ključne za izgradnju nutrigenomičkog tržišta: dijagnostički testovi i dobro definirani prehrambeni proizvodi. Dijagnostički testovi djeluju na način da procjene predispoziciju za bolest ili postojanje bolesti, dok su prehrambeni proizvodi, uključujući hranu, dodatke prehrani i nutraceutike, osmišljeni da spriječe, liječe ili pak uspore napredovanje bolesti. Oni će zajedno omogućiti približavanje nutrigenomike krajnjem potrošaču (Oliver, 2005; Kussmann i sur., 2010).

Zaključci

Nutrigenomika je tehnologija u nastajanju koja ima ulogu u održanju zdravlja ljudi, a predstavljena je preko individualnih prehrambenih proizvoda i usluga. Osim toga, povećavajući razumijevanje povezanosti hrane i bolesti, nutrigenomika može osigurati prehrambene proizvode i smjernice prilagođene potrebama specifičnih skupina potrošača ili pojedincima. Uglavnom su nastojanja pojedinca za održavanje zdravlja usmjerena prema izboru kvalitetne prehrane.

Prehrambene preporuke već dugo postoje za bolesnike s dijabetesom, hiperkolesterolemijom, hipertenzijom, intolerancijom laktoze, celijakijom te za pretilo osobe. Specifičnijim poznavanjem metaboličkih putova i patofizioloških mehanizama povećavat će se i raspon preporuka. Preporuke će biti još konkretnije i usmjerenije prema prevenciji ili odgodi pojave kroničnih bolesti, a prehrambena intervencija će sve više dobiti na važnosti kao način kojim možemo upravljati i zdravljem i bolešću.



Slika 2. Utjecaj različitih čimbenika za primjenu individualne prehrane u ljudi
Figure 2. Factors affecting the implementation of individual human diet

Jasno je da će u budućnosti odnos prehrane, zdravlja i statusa genoma biti zanimljivo i vrlo značajno područje istraživanja. Svaki novi znanstveni dokaz u nutrigenomici pridonijet će napretku razumijevanja kako međudjelovanje prehrane, načina života i genotipa određene osobe pridonosi održavanju zdravlja ili razvitku bolesti. Takva istraživanja približit će nas željenom cilju, a to je individualna prehrana (Slika 2).

Literatura

- Arab L. (2004) Individualized nutritional recommendations: do we have the measurements needed to assess risk and make dietary recommendations? *Proceedings of the Nutrition Society*, 63 (1) 167–172.
- Astley S. B. (2007) An introduction to nutrigenomics developments and trends. *Genes Nutrition*, 2 (1) 11-13.
- Bouwman L., Te Molder H., Hiddink G. (2008) Patients, evidence and genes: an exploration of GPs' perspectives on gene-based personalized nutrition advice. *Family Practice*, 25, 116-122.
- Castle D., Cline C., Daar A. S., Tsamis C., Singer P. A. (2006) Nutrients and Norms: Ethical issues in Nutritional Genomics. U: Kaput J., Rodriguez R. L. (ed): *Nutritional Genomics: Discovering the Path to Personalized Nutrition*, str. 419-434. Wiley-Interscience J. Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, U.S.A.
- Chadwick R. (2004) Nutrigenomics, individualism and public health. *Proceedings of the Nutrition Society*, 63 (1) 161-166.
- Fenech M. (2008) Genome health, nutri-genomics and nutrigenetics: diagnosis and nutritional treatment of genome damage on an individual basis. *Food and Chemical Toxicology*, 46 (4) 1365–1370.



- García-Cañas V., Simó C., León C., Cifuentes A. (2010) Advances in Nutrigenomics research: Novel and future analytical approaches to investigate the biological activity of natural compounds and food functions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51 (2) 290-304.
- German J. B., Roberts M. A., Watkins S. M. (2003) Genomics and metabolomics as markers for the interaction of diet and health: Lessons from lipids. *The Journal of Nutrition*, 133 (6) 2078-2083.
- Ghosh D. (2010) Personalised food: how personal is it? *Genes Nutrition*, 5 (1) 51-53.
- Hannelore D., Wenzel U. (2007) Nutritional Genomics: Concepts, Tools and Expectations. U: Brigelius-Flohé R., Joost H. G. (ed): *Nutritional Genomics: Impact on Health and Disease*, str. 3-21. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.
- Hesketh J., Wybranska I., Dommels Y., King M., Elliott R., Pico C., Keijer J. (2006) Nutrient-gene interactions in benefit-risk analysis, *British Journal of Nutrition*, 95, 1232-1236.
- Hocquette J. F., Cassar-Malek I., Scalbert A., Guillou F. (2009) Contribution of genomics to the understanding of physiological functions. *Journal Physiology and Pharmacology*, 60 (3) 5-16.
- Iacoviello L., Santimone I., Latella M. C., de Gaetano G., Donati M. B. (2008) Nutrigenomics: a case for the common soil between cardiovascular disease and cancer. *Genes Nutrition*, 3 (1) 19-24.
- Jimenez-Sanchez G., Childs B., Valle D. (2001) Human disease genes. *Nature*, 409 (6822) 853-855.
- Kaput J., Rodriguez R. L. (2004) Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiological Genomics*, 16 (2) 166-177.
- Keys A. (1965) Effects of different dietary fats on plasma lipid levels. *Lancet*, 1 (7380) 318-319.
- Kussmann M., Raymond F., Affolter M. (2006) OMICS-driven biomarker discovery in nutrition and health. *Journal of Biotechnology*, 124 (4) 758-787.
- Kussmann M., Rezzi S., Daniel H. (2008) Profiling techniques in nutrition and health research. *Current Opinion in Biotechnology*, 19 (2) 83-99.
- Kussmann M., Affolter M. (2009) Proteomics at the center of nutrigenomics: Comprehensive molecular understanding of dietary health effects. *Nutrition*, 25 (11-12) 1085-1093.
- Kussmann M., Panchaud A., Affolter M. (2010) Proteomics in nutrition: status quo and outlook for biomarkers and bioactives. *Journal of Proteome Research*, 9 (10) 4876-4887.
- Kussmann M., Krause L., Siffert W. (2010) Nutrigenomics: where are we with genetic and epigenetic markers for disposition and susceptibility? *Nutrition Reviews*, 68 (1) S38-47.
- Lau F. C., Bagchi M., Sen C., Roy S., Bagchi D. (2008) Nutrigenomic analysis of diet-gene interactions on functional supplements for weight management. *Current Genomics*, 9 (4) 239-251.
- Li C. (2011) Personalized medicine - the promised land: are we there yet? *Clinical Genetics*, 79 (5) 403-412.
- Minieri M., Di Nardo P. (2007) Nutrients: the environmental regulation of cardiovascular gene expression. *Genes Nutrition*, 2 (2) 163-168.
- Mutch D. M., Wahli W., Williamson G. (2005) Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *The FASEB Journal*, 19 (12) 1602-1616.
- Oliver D. (2005) The future of nutrigenomics. From the lab to the dining room. Institute for the future. Dostupno na: www.iftf.org. Pristupljeno: 01.03.2011.
- van Ommen B. (2007) Personalized nutrition from a health perspective: luxury or necessity? *Genes Nutrition*, 2 (1) 3-4.
- Ordovas J. M., Corella D. (2006) Gene-Environment Interaction: Defining the Playfield. U: Kaput J., Rodriguez R. L. (ed): *Nutritional Genomics: Discovering the Path to Personalized Nutrition*, str. 57-84. Wiley-Interscience J. Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, U.S.A.
- Ozdemir V., Husereau D., Hyland S., Samper S., Sallah M. Z. (2009) Personalized Medicine Beyond Genomics: New Technologies, Global Health Diplomacy and Anticipatory Governance. *Current Pharmacogenomics Person Medicine* 7 (4) 225-230.
- Ozdemir V., Motulsky A. G., Kolker E., Godard B. (2009) Genome-environment interactions and prospective technology assessment: evolution from pharmacogenomics to nutrigenomics and ecogenomics. *OMICS*, 13 (1) 1-6.
- Ozdemir V., Armengaud J., Dubé L., Aziz R. K., Knoppers B. M. (2011) Nutriproteomics and Proteogenomics: Cultivating Two Novel Hybrid Fields of Personalized Medicine with Added Societal Value. *Current Pharmacogenomics Person Medicine*, 8 (4) 240-244.
- Palou A. (2007) From nutrigenomics to personalised nutrition. *Genes Nutrition*, 2 (1) 5-7.
- Ryan-Harshman M. Vogel E., Jones-Taggart H., Green-Johnson J., Castle D., Austin Z., Anderson K. (2008) Nutritional genomics and dietetic professional practice. *Canadian Journal Dietetic Practice and Research*, 69 (4) 177-182.
- Schweigert F. J. (2007) Nutritional proteomics: methods and concepts for research in nutritional science. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 51 (2) 99-107.
- Shay N. F., Banz W. J. (2005) Regulation of gene transcription by botanicals: novel regulatory mechanisms. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 25, 297-315.
- Spielbauer B., Stahl F. (2005) Impact of microarray technology in nutrition and food research. *Molecular Nutrition and Food Research*, 49 (10) 908-917.
- Stevenson C., Barroso I., Wareham N. (2007) The Genetics of Type 2 Diabetes. U: Brigelius-Flohé R., Joost H. G. (ed): *Nutritional Genomics: Impact on Health and Disease*, str. 223-265. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.
- Stienstra R., Duval C., Müller M., Kersten S. (2007) PPARs, obesity, and inflammation. *PPAR Resesarch*, 2007, 95974.
- Subbiah M. T. R. (2010) Application of nutrigenomics in skin health: nutraceutical or cosmeceutical? *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 3 (11) 44-46.
- Venter J. C., Adams M. D., Myers E. W., Li P. W., Mural R. J., Sutton G. G. i sur. (2001) The sequence of the human genome. *Science*, 291 (5507) 1304-1351.

**Autori / Authors**

Martina Bašić, dr. med.
Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet,
Pierottijeva 6

Dario Zrnec, student 2. godine diplomskog studija Moleku-
larna biotehnologija
Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet,
Pierottijeva 6

Ana Butorac, dipl. ing.
Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet,
Pierottijeva 6

Doc. dr. sc. Irena Landeka Jurčević
Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet,
Pierottijeva 6

Doc. dr. sc. Domagoj Đikić
Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet,
Rooseveltov trg 6/3

Prof. dr. sc. Višnja Bačun-Družina
Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet,
Pierottijeva 6