

## NUTRIGENOMIKA, NUTRIGENETIKA I POTREBE ZA INDIVIDUALIZACIJOM PREHRANE

Midhat Jašić<sup>1</sup>, Drago Šubarić<sup>2</sup>, Radoslav Miličević<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Prehrambeno tehnološki fakultet Sveučilišta u Osijeku

<sup>1</sup>Tehnološki fakultet Tuzla (Bosna i Hercegovina)

### Sažetak

U radu su prikazani značajniji aspekti mogućnosti individualizacije prehrane na bazi podataka koje može pružiti nutrigenetika i nutrigenomika kao nove znanstvene discipline.

**Ključne riječi:** nutrigenomika, nutrigenetika i individualizacija prehrane

## NUTRIGENOMICS, NUTRIGENETICS AND NEEDS FOR NUTRITION INDIVIDUALISATION

### Abstract

The paper presents the significant aspects of diet individualisation based on data which can provide nutrigenetics and nutrigenomics as a new scientific discipline.

**Keywords:** nutrigenomics, nutrigenetics and individualization of diet

### Uvod

Nakon intenziviranja razvoja ortomolekularne biologije i uspjeha u mapiranju ljudskog genoma nastalo je niz novih znanstvenih disciplina kao što su nutrigenomika i nutrigenetika u području istraživanja prehrane. Nutritivna genomika je počela da rasvjetljava pozadinu interakcija između sastojaka hrane i ljudskog genoma, a u budućnosti bi trebala osigurati razvoj sigurnih i učinkovitih metoda pravilne prehrane ali i dijetetike i dijetoterapije. Do sada su istraživanja obavljena u području promatranja učinaka nutrijenata na regulaciju genske ekspresije, čime se bavila nutrigenomika, a istraživane i analizirane su varijacije u genskoj strukturi vezano za odgovor organizma na nutrijente u prehrani (što je bio predmet izučavanja nutrigenetike). Cilj nutrigenomike je da odredi utjecaje uobičajenih sastojaka hrane na genom i da pokuša povezati različite fenotipe sa razlikama u celularnom i genskom odgovoru. Nutrigenetika, sa druge strane, ima za cilj dati objašnjenje kako genetič-

ki sklop pojedinca utječe na njegovu reakciju na određeni prehrambeni režim, a uzima u razmatranje i genski polimorfizam.

Personalizirana prehrana je koncept koji bi trebao prilagoditi prehranu individualnim potrebama svakog pojedinca, optimizirati zdravlje i umanjiti rizik obolijevanja od različitih bolesti. Ona osim klasičnih metoda za planiranje prehrane uključuje rezultate do kojih se dolazi analizama baziranim na nutrigenetici i nutrigenomici, bilo da se radi o pojedinačnoj osobi i populacijskoj grupi.

### Nutrigenomika i nutrigenetika

Genom nekog organizma su svi njegovi nasljedni podatci kodirani u DNK. Time su obuhvaćeni kako geni tako i nekodirajuće sekvence DNK. Izraz genom je 1920. godine prvi primijenio profesor botanike Hans Winkler kao složenicu riječi gen i kromosom (GNN 2015). Proučavanje općih svojstava genoma, njihove evolucije i veze sa fenotipom se naziva genomika, te se time raz-

likuje od genetike koja načelno izučava svojstva jednog gena ili grupe gena (GNN 2015).

Istraživanja vezana za prehrane navike i njihov utjecaj na zdravlje ljudi, su posljednjih godina evoluirala od epidemiologije do genetike. Tako u fokus znanosti o prehrani sve više dolazi izučavanje interakcije životnog stila, prehrane i gena. Intenzivirana su proučavanja djelovanja sastojaka iz hrane na ekspresiju gena. Najčešće se polazi od pretpostavke da sastojci iz hrane mogu uzrokovati razvoj oboljenja, te da je učinkovitost prehranbenog režima ovisna o genetskoj osnovi pojedinca kao i njegovom zdravstvenom stanju. Zbog toga se pretpostavlja da se genetski rizici za razvoj bolesti mogu umanjiti funkcionalnom prehranom. Danas se ta spoznaja pokušava primijeniti u prevenciji i liječenju srčano-krvožilnih bolesti, artritisa, osteoporoze, Alzheimerove bolesti, različitih vrsta raka i dijabetesa.

Nutrigenomika treba omogućiti prehranu baziranu na genetskoj strukturi svake osobe. Takva prehrana može biti modificirana za svakog bolesnika na osnovi genetskog statusa i dijagnoze. S druge, prehrana se može bolje prilagoditi potrebama šire populacije s dodatkom sastojaka koji povećavaju korist, a smanjuju neželjene učinke hrane.

Kad je u pitanju nutrigenomika od ključnog značaja mogu biti systemske epidemiološke studije koje daju informaciju o dugoročnim posljedicama određenih prehranbenih navika kod određenih populacijskih grupa.

Nutrigenomika obuhvaća nekoliko znanstvenih područja kao što su: nutritivna genetika, nutritivna epigenetika i nutritivno inženjerstvo (Innes 2006). Nutritivna genetika identificira, klasificira i karakterira varijacije u humanom genomu te na taj način omogućava razumijevanje metabolizma i tolerancije na komponente prehrane. Nutritivna epigenetika se bavi nasljednim promjenama i ekspresijom gena koje nisu uzrokovane promjenom u DNK nizu. Nutritivno inženjerstvo koristi saznanja nutrigenomike u cilju projektiranja modifikacije gena u organizmu sa svrhom poboljšanja nutritivnog statusa organizma (Innes 2006). Razvoj nutritivne genetike, nutritivne epigenetike i nutritivnog inženjerstva treba omogućiti prevenciju ili liječenje kronične bolesti ukoliko se na bazi genetske osnove, nutritivnog statusa

i nutritivnih potreba osobe odredi odgovarajuća prehrana (Gillies 2003, Ines 2006 i Stover 2008). Sastojci hrane mogu utjecati na gensku ekspresiju, direktno ili indirektno. Na staničnom nivou nutrijenti se mogu ponašati kao ligandi transkripcionih faktora, mogu biti metabolizirani mijenjajući time koncentracije supstrata i intermedijera metaboličkih puteva i mogu pozitivno ili negativno utjecati na signalne puteve (Desvergne i sur. 2006). Tako polinezasićene masne kiseline pokazuju učinke na ekspresiju gena preko reguliranja aktivnosti i količine nekoliko transkripcionih faktora (Richard i sur. 2006). Kao ligandi transkripcionih faktora se mogu ponašati vitamini A i D, te resveratrol. Folna kiselina i vitamin B12 utječu na gensku ekspresiju preko metilacije DNA, koja je u osnovi epigenetske regulacije. Epigenetika definira nasljedne promjene genske aktivnosti koje se dešavaju bez promjena DNA sekvence (Reik 2007). Biološki aktivne komponente koje se istražuju kao epigenetske mete za prevenciju i terapiju raka: folna kiselina, vitamin B12, genistein, kurkumin, likopen, resveratrol, kvercetin, selen, organosumporne komponente iz luka itd.

Biološki aktivne komponente hrane mogu utjecati direktno na signalne transdukcione puteve, kao npr. 11-epigalokatehin-3-galat, polifenol iz zelenog čaja, resveratrol, genistein i retinoidi. Epigalokatehin-3-galat iz zelenog čaja blokira signalne puteve stanične proliferacije vezivanjem za membranske receptore i inhibicijom tirozin kinaze. Postoje osnovane pretpostavke da je dijeta bogata epigalokatehin-3-galatom povezana sa smanjenim rizikom za razvoj proliferativnih bolesti srca i raznih tipova raka (NCI 2015). Isto tako postoje osnovane pretpostavke da je povećana konzumacija zelenog čaja povezana sa smanjenjem broja metastaza kod predmenopausalnih žena sa rakom dojke u fazama I i II, kao i sa povećanom ekspresijom progesteronskih i estrogenskih receptora kod postmenopausalnih žena (NCI 2015). Istraživanja su pokazala da redovno pijenje zelenog čaja može zaštititi pušače od oksidativnog oštećenja DNA, a time smanji rizik od razvoja raka uzrokovanog slobodnim radikalima povezanim sa pušenjem. Isti učinak pokazuju i mnogi antioksidansi kao što su vitamin C, vitamin E i karotenoidi iz voća i povrća

(Kaput isur 2004).

Nutrigenetika je pojam koji opisuje utjecaj naslijeđenih osobina na odgovor organizma na specifični prehrambeni režim i kao takva uzima u razmatranje i genski polimorfizam. Cilj nutrigenetičkih istraživanja je rana detekcija rizika za razvoj bolesti i personalizacija prehrambenih preporuka za svakog pojedinca zasnovana na njegovom genskom sklopu. Frekvencija genske promjene koja je veća od 1% u populaciji izražava se kao genetički polimorfizam. Geni mogu utjecati na iskorištavanje i metabolizam nutrijenata, a funkcionalne posljedice genetskih mutacija mogu biti značajno prigrušene sprovođenjem ciljane nutritivne terapije koja kompenzira genetički uzrokovane metaboličke defekte.

Metabolizam pojedinačnog nutrijenta je pod uticajem aktivnosti, ekspresije i stabilnosti proteinskih transportera i enzima. Genetičke varijacije mogu utjecati na stupanj ekspresije i funkciju transportera i receptora za nutrijente. Posljedice mogu biti promjene u afinitetu transportera i receptora prema nutrijentima ili promjene u stupnju preuzimanja i klirensa nutrijenata.

Genetičke varijacije mogu utjecati na preuzimanje i iskorištavanje nutrijenata i indirektno, preko promjene ekspresije i funkcije signalnih peptida i hormona koji reguliraju njihove metaboličke puteve.

Postoje dokazi koji sugeriraju da varijacije u genima koji kodiraju apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-IV, apolipoprotein B i apolipoprotein E doprinose različitim odgovorima pojedinaca na iste dijetarne intervencije (Plat 2002).

Žene sa Trp63Arg polimorfizmom u  $\beta 3$  receptorskom genu imaju više poteskoća u gubitku kilograma kao odgovoru na restrikciju unosa kalorija i vježbanje nego žene bez ovog polimorfizma (Lee 2006). Nekoliko genetskih varijacija PPAR $\gamma$  receptora (peroksisom proliferator aktivirani receptori, engl. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors-PPAR) je povezano sa promjenama u insulinskoj osjetljivosti, sekreciji insulina i podložnosti za razvoj gojaznosti, a svi ovi faktori doprinose povećanju rizika za razvoj insulin-nezavisnog dijabetes melitusa (Rangwala 2004).

Genetičke varijacije enzima uključenih u metabolizam folata, uključujući gen koji kodira metiltetrahidrofolat reduktazu i metiltetrahidro-

folat dehidrogenazu, su povezane s promijenjenim metabolizmom i povećanim rizikom od porođajnih defekata kod osoba sa deficitom folata (Goyette 1994, Wu 2013 i Trimmer 2013).

Individualne genetičke varijacije koje utječu na proteine uključene u preuzimanje, iskorištavanje i metabolizam antioksidanasa mogu promijeniti njihove serumske količine i dostupnost ciljnim stanicama. Varijacije gena koji kodiraju antioksidativne enzime mogu utjecati na njihove enzimске antioksidativne sposobnosti, a time i na nivo slobodnih radikala, oksidativni stres i razvoj bolesti (Kalinina i sur. 2006, Nimse 2015). Cirkulirajući nivoi askorbinske kiseline su pod utjecajem SNP SLC23A1 gena koji kodira vitamin C transporter tip 1 (SVCT1) odgovoran za transport vitamina C (Eric i sur 20013). Individualne genetičke varijacije mogu utjecati na dijetarni antioksidativni status i posljedično na sposobnost organizma da se bori sa oksidativnim stresom

Katehol-O-metiltransferaza (COMT) je enzim uključen u brzu biotransformaciju i eliminaciju ketahina čaja nakon ingestije. Povezanost između konzumacije zelenog čaja i raka dojke može se promatrati samo kod pojedinaca koji sadrže najmanje jednu kopiju COMT alela niske aktivnosti (Anna 2003).

### **Individualizacija prehrane**

Nutritivne potrebe svakog pojedinca varijaju i ovise od: tjelesne mase, starosne dobi, spola, fizičke aktivnosti, klimatskih uvjeta, zdravstvenog statusa itd. Individualizacija planiranja prehrane prisutna je u znanosti i praksi već odavno i bazira se na ocjeni nutritivnih potreba, prehrambenog statusa i zdravstvenog stanja. Ocjena prehrambenog statusa vrši se poznatim direktnim i indirektnim metodama, a zdravstveno stanje medicinskim dijagnostičkim procedurama. Ove klasične metode individualizacije prehrane mogu uzimti u obzir i rezultate do kojih dolazi nutrigenomika odnosno nutrigenetika. Valja uzeti u obzir činjenicu da je proces individualizacije liječenja bolesti u medicini i farmaciji već odavno prisutan. Saznanja o utjecaju prehrane na genetiku i istraživanja koja dokazuju da svi organizmi ne reaguju podjednako na istu vrstu hrane ukazuju

na napotrebe razvoja individualizirane prehrane. Ovaj koncept bi trebao prilagoditi prehranu individualnim potrebama pojedinne osobe, optimizirati zdravlje ali i umanjiti rizik obolijevanja od nekih bolesti kao što su različite kronične bolesti, dijabetes, rak, infarkt itd. (Brigelius 2006).

Tijekom posljednjih godina razvijene su mnoge tehnike, ali bez dobre kliničke primjene. Ekspresija pojedinih gena- ispituje se danas vrlo osjetljivim tehnikama RT-PCR i sekvenciranjem, chipovima itd. (Jozefczuk 2011 i Pašalić 2015). Rezultati ovih, ali i starijih tehnika mogu analizirati ekspresiju ograničenog broja gena (Pašalić 2015). Međutim, na tržištu su dostupni genetski testovi koji približno određuju rizik za obolijevanje od određenih bolesti na bazi kojih se vrši i individualno planiranje prehrane. Testovi su najrašireniji u Americi gdje su dostupni u privatnim klinikama i na internetu (Saukko 2010). Firme nude nutrigenetic testove, odnosno, usluge pri čemu klijent šalje uzorke DNK (bris usta), često putem pošte, te dobivaju savjete o dijetama i do-datacima prehrani na osnovi ispitivanja nekoliko varijanti gena (Saukko 2010).

## **Zaključci**

Tehnološka dostignuća danas ulaze u sve sfere ljudskog života. Tako nutrigenomici, personalizirana prehrana i personaliziranim lijekovima, trebamo dati još malo vremena da se razviju, i da se utvrdi njihova učinkovitost.

Suvremena znanost o nutrigenomici i nutrigenetici može pomoći u podršci liječenju mnogih bolesti, a time poboljšanju kvalitete života oboljelih osoba.

Daljnja svrha nutrigenomičkih istraživanja je postići koncept individualizirane prehrane, odnosno sastavljanja vodiča i preporuka za konzumaciju hrane temeljenih na ukupnom genetičkom profilu neke osobe. U principu, personalizirana prehrana je koncept koji bi trebao prilagoditi prehranu individualnim potrebama svakog pojedinca, optimizirati zdravlje i umanjiti rizik obolijevanja od različitih bolesti.

## **Literatura**

Anna H. Wu, Tseng CC, David VD B and Mimi C.

Yu: Tea Intake, COMT Genotype, and Breast Cancer in Asian-American Women. *Cancer Research* 12/2003; 63(21):7526-9.

Brigelius F R., Joost H.G: *Nutritional Genomics: Impact on Health and Disease*, Wiley VCH (2006)

Desvergne B, Michalik L, Wahli W: *Transcriptional Regulation of Metabolism*. *Physiological rev.* 2006 Vol. 86 no. 2, 465-514

Eric J. D, Leila LB, Claudia L, Xavier M, Mazda J, Boutron-RuaultMC, Clavel-Chapelon F at all: Vitamin C transporter gene (SLC23A1 and SLC23A2) polymorphisms, plasma vitamin C levels, and gastric cancer risk in the EPIC cohort. *Genes Nutr.* 2013 Nov; 8(6): 549–560.

Gillies PJ.: “Nutrigenomics: The Rubicon of molecular nutrition.” *J Am Diet. Assoc.* 2003; 103(12): S50–5.

GNN: *genomenewsnetwork*, glossary (2015) glossary dostupno na <http://www.genomenewsnetwork.org/resources/glossary/>

Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R.: Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics* 1994. 7 (2): 195–200

Innes J.: Diet and disease: exploring the link through nutrigenomics. *Can Vet J* 2006; 47(1): 68–70.

Jozefczuk J, Adjaye J.: Quantitative real-time PCR-based analysis of gene expression. *Methods Enzymol* 2011;500:99-109.

Kalinina EV1, Chernov NN, Saprin AN, Kotova YN, Andreev YA, Solomka VS, Scherbak NP.: Changes in expression of genes encoding antioxidant enzymes, heme oxygenase-1, Bcl-2, and Bcl-x1 and in level of reactive oxygen species in tumor cells resistant to doxorubicin. *Biochemistry (Mosc).* 2006 Nov;71(11):1200-6.

Kaput J, Raymond L R.: Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiological Genomics.* 2004 Vol. 16 no. 2, 166-177

Lee Su Jung, Kawakubo K , Inoue S , and Akira Ak-

- abayashi: Effect of  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene polymorphism on body weight change in middle-aged, overweight women. *Environ Health Prev Med.* 2006; 11(2): 69–74.
- Lucock M.: *Molecular Nutrition and Genomics: Nutrition and the Ascent of Humankind.* Wiley-Blackwell (2007)
- NCI National Cancer Institute Tea and Cancer Prevention: Strengths and Limits of the Evidence (2015). dostupno na <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/tea-fact-sheet>
- Nimse S B and Palb D: Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv.*, 2015, 5, 27986-28006
- Pašalić D.: Nutrigenetika - Prevencija ili liječenje Medicinski fakultet Zagreb . (2015) dostupno na [http://kongresrijeka2015.hdmblm.hr/images/predavanja/Pasalic\\_Nutrigenetika-%E2%80%93-prevenција-ili-liječenje.pdf](http://kongresrijeka2015.hdmblm.hr/images/predavanja/Pasalic_Nutrigenetika-%E2%80%93-prevenција-ili-liječenje.pdf)
- Plat J, Mensink RP.: Relationship of genetic variation in genes encoding apolipoprotein A-IV, scavenger receptor BI, HMG-CoA reductase, CETP and apolipoprotein E with cholesterol metabolism and the response to plant stanol ester consumption. *Eur J Clin Invest.* 2002 ;32(4):242-50.
- Rangwala SM1, Lazar MA: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(6):331-6.
- Reik W: Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* 2007. 447 (7143): 425–32.
- Richard J Deckelbaum, Tilla S Worgall, and Toru Seo: Fatty acids and gene expression. *American journal of Clinical Nutrition* n-3,2,3,4. 2006. Dostupno na <http://ajcn.nutrition.org/content/83/6/S1520.full>
- Saukko P M, Matthew R, Britten N, Hogarth S .: Negotiating the boundary between medicine and consumer culture: Online marketing of nutrigenetic tests. *Soc Sci Med.* 2010; 70(5): 744–753. Dostupno na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824846/>
- Stover PJ, Caudill MA.: Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *J Am Diet Assoc* 2008; 108(9): 1480–7.
- Trimmer EE :Methylenetetrahydrofolate reductase: biochemical characterization and medical significance. *Current Pharmaceutical Design.* 2013. 19 (14): 2574–93
- Wu X, Zhao L, Zhu H, He D, Tang W, Luo Y: Association between the MTHFR C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers.* 2012 16 (7): 806–11