

НУТРИГЕНЕТИКА – ЕДНО НОВО НАПРАВЛЕНИЕ В МЕДИЦИНАТА

Олга Антонова^{1,2}, Боряна Герасимова², Валентина Белчева³, Драга Тончева¹

¹*Катедра по медицинска генетика, Медицински факултет, МУ–София*

²*Нутриген ЕООД, гр.София, България*

³*Факултет по Обществено здраве, МУ-София*

NUTRIGENETICS - ONE NEW DIRECTION IN MEDICINE

Olga Antonova^{1,2}, Boryana Gerasimova², Valentina Belcheva³, Draga Toncheva¹

¹*Department of medical genetics, Medical faculty, MU-Sofia*

²*NutriGen Ltd., Sofia, Bulgaria*

³*Faculty of Public health, MU-Sofia*

РЕЗЮМЕ

Нутригеномиката и нутригенетиката са нови направления в медицинските науки. Те се занимават с изучаването на молекулните механизми, чрез които обикновените химически вещества в диетата оказват влияние върху здравето и могат да модулират риска от развитие на заболяване при определен генетичен терен, включващ комбинации от вариации в няколко гена. През последните две десетилетия тези две дисциплини набират скорост, като в момента най-много резултати са получени чрез изследване на определени генетични вариации – еднонуклеотидни полиморфизми (ЕНП), които са подходящ молекулярен инструмент за изследване на ролята на храненето в човешкото здраве, болестите и идентифицирането на оптимална диета. Хранителните вещества и геномът взаимодействат чрез потискане / индуциране на генната експресия или чрез разликите в активността на рецептори, ензими и пр., участващи във важни метаболитни пътища, като по този начин повлияват концентрацията на циркулиращите вещества и техните метаболити, както и способността на нутриентите да взаимодействат с отделните гени. Изясняването на тези механизми е от съществено значение за извършването на адекватна профилактика и повишаване ефективността от лечението при редица социално-значими заболявания като диабет тип 2, затлъстяване, сърдечно-съдови заболявания и някои видове рак.

Ключови думи: нутригенетика, нутригеномика, социално-значими заболявания

ABSTRACT

Nutrigenomics and nutrigenetics are new fields in medical sciences. They are concerned with studying the molecular mechanisms by which numerous dietary chemicals affect health and can modulate the risk of developing a disease on a particular genetic site, including combinations of variations in several genes. Over the past two decades, these two disciplines have been gaining momentum, with the most results currently being obtained by examining certain genetic variations, the single nucleotide polymorphisms (SNPs), which are a powerful molecular tool for studying the role of nutrition in human health and management of optimal diet conditions. Different nutrients and genome interact by suppressing / inducing the gene expression or by differences in the activity of receptors, enzymes, etc. involved in important metabolic pathways thus affecting the concentration of circulating substances and their metabolites, as well as the ability of nutrients to interact with individual genes. Clarification of these molecular mechanisms is essential for ad-

equate prophylaxis and increased treatment efficacy in a number of socially-significant diseases, such as type-2 diabetes mellitus, obesity, cardiovascular disease and some cancers.

Keywords: *nutrigenetics, nutrigenomics, social-significant disorders*

ВЪВЕДЕНИЕ

Откритието, че хранителните вещества имат способността да взаимодействат и да модулират молекулните механизми, които стоят зад физиологичните функции на организма е довело до революция в областта на храненето и е спомогнало за възникването на нутригенетиката и нутригеномиката. Нутригенетиката и нутригеномиката са две области с различни подходи за изясняване на взаимодействието между диетата и гените, но с обща крайна цел за оптимизиране на здравето чрез персонализиране на диетата. Те осигуряват мощни подходи за разкриване на сложните взаимоотношения между хранителните молекули, генетичните полиморфизми и биологичната система като цяло (1).

Нутригеномика

Нутригеномиката е подраздел на науката за храненето, която има за цел да разбере как взаимодействието между гените и диета влияе върху реакцията на индивидите към храната, здравето на населението и риска от развитието на чести хронични заболявания като диабет тип 2, затлъстяване, сърдечно-съдови заболявания и някои видове рак. Също така нутригеномиката се стреми да осигури разбиране на молекулно ниво, за това как обикновените химически вещества в диетата оказват влияние върху здравето, като променят геномната структура и степента на генната експресия (2). Нутригеномиката е не само ново приложение на „omics“-технологиите в контекста на взаимодействията между ген и диета, но и наука, която може да промени фундаментално начина по който се възприема заболяването, като се смени фокуса и разшири обхвата на здравните интервенции от пациенти към здрави индивиди.

Нутригенетика

Нутригенетиката е раздел от генетиката, който изучава това, по какъв начин хранителните продукти влияят върху човека, във връзка с индивидуалните му генетични особености. Поради генетичните различия, всеки човек метаболизира храната различно, което се свързва и с различното генетично предразположение към определени заболявания (3). Нутригенетиката е все още в начален стадий на

развитие в сравнение с други клонове на медицинската наука. Целта на нутригенетиката се състои в предоставянето на персонализирани препоръки за превенция на заболявания, които се свързват с генетичните особености на конкретния човек (4).

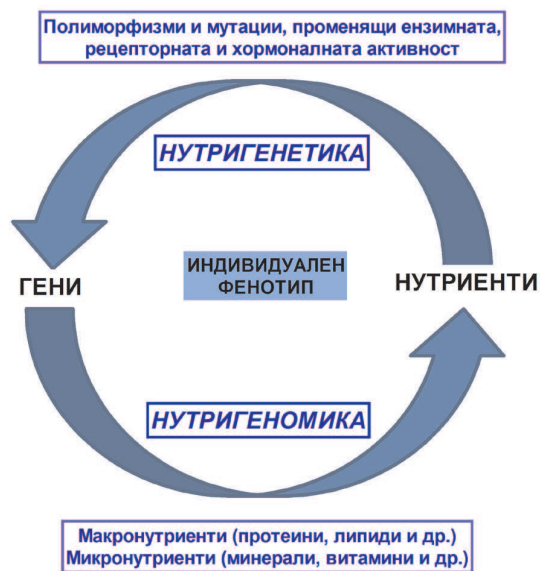
Нутригеномиката се появява в началото на 90-те години (5), като през последните две десетилетия тази дисциплина набира скорост и в момента най-големите и постижения са в областта на сърдечно-съдовите заболявания, тъй като тя представлява удобен подход при превенцията на тази група болести, поради възможността за по-добра профилактика и лечение, чрез оптимизирането на индивидуалната диета. Въпреки разнообразието, мултифакторността и комплексността на сърдечно-съдовите заболявания, това е групата от болести, при която е постигнат най-голям напредък в определянето на генетичните компоненти и рискови фактори, чрез идентифициране на кандидат-гени при цялостно геномно асоциативно проучване (Genome Wide Association Studies - GWAs) (6). Последното се оказва възможно благодарение на предварителното охарактеризиране на множеството фенотипи, свързани с различни сърдечно-съдови заболявания като: плазмени нива на отделните липидни фракции, нива на кръвна захар, маркери на възпалението, увреждането на ендотела (вътрешната повърхност на кръвоносните съдове), оксидативния стрес, нивата на кръвното налягане, антропометрични показатели, както и редица фенотипни маркери, получени при инвазивни образни изследвания (7, 8). Относително лесното измерване на тези параметри и специфичното им определяне като рискови фактори позволява да бъдат проведени много проучвания, насочени към идентифицирането на определени гени и генетични варианти свързани с предразположение към различни сърдечно-съдови заболявания – исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдова болест, заболяване на периферните кръвоносни съдове и пр. Поради мултифакторността на тези заболявания обаче, трябва да се отчитат не само генетичните фактори, но и взаимодействието им с факторите на околната среда. Така например редица генетични варианти сами по себе си не се асоциират с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, но ефекта от този гене-

тичен вариант ще бъде различен при различните фактори на околната среда (тютюнопушене, консумация на алкохол, ниво на физическа активност и др.), които взаимодействат с него. Сред различните фактори на околната среда, диетата се възприема като най-съществен рисков фактор пряко въвличен в генетичната регулация и модификация, водещ до развитие или профилактика на ССЗ. От друга страна - взаимодействието ген-диета обяснява появата на различните фенотипи, наблюдавани при хора, носители на един и същ генетичен вариант при някои моногенни форми на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) (9, 10). По този начин, една и съща генетична комбинация може да бъде свързана с широк спектър от клинични прояви, вариращи от безсимптомно протичане до тежки форми на ССЗ.

Механизмите, по които отделните хранителни компоненти могат да модулират риска от развитие на заболяване при определен генетичен терен, включващ комбинации от вариации в няколко гена, все още не са ясни. Изясняването на тези механизми е от съществено значение както за извършването на адекватна профилактика, така и за повишаване ефективността от лечението. От гледна точка на общественото здравеопазване, разбирането на важните (съществените) взаимодействия между диетата и гените ще спомогне за очертаването на общите хранителни препоръки за конкретната популация. Освен популационни различия, се откриват и множество индивидуални различия при взаимодействието ген-диета (11, 12). Така още през 1965 г. Keys и съавт. подчертават наличието на големи различия при отделните индивиди по отношение на плазмените концентрации на холестерола при спазването на еднаква диета, стигайки до заключението, че „вътрешните характеристики“ на индивида са довели до разлики в нивата на липидите (13). Като се има в предвид това, че всеки индивид или група индивиди може да реагира различно на една и съща диета, се разбира важноста на идентифицирането на факторите, определящи този диференциран отговор.

Концепцията за ефекта на хранителните вещества върху стабилността, репарацията и експресиата на ДНК наскоро стана по-изразена в областта на науката за хранене (14). Многобройните компоненти на хранителните вещества могат да променят както генетичния, така и епигенетичния ефект и по този начин да окажат влияние на състояние здраве/болест (15). Изследвани са и продължават да се изследват определени генетични вариации – главно еднонуклеотидни полиморфизми (ЕНП или

SNP – single nucleotide polymorphisms), които да могат да обяснят тези разлики. ЕНП са най-често срещаните генетични вариации, които възникват на всеки 500-2000 базови двойки в човешкия геном и се срещат при над 1% от населението (16). Анализът на ЕНП е подходящ молекулярен инструмент за изследване на ролята на храненето в човешкото здраве, болестите и идентифицирането на оптимална диета (17). Хранителните вещества и геномът взаимодействат на две нива: 1. Потискане или индуциране на генната експресия под действие на хранителните вещества, като по този начин променят индивидуалния фенотип; 2. ЕНП могат да повлияят на реакцията на елементите на околната среда като променят биоактивността на рецептори, ензими и др., участващи във важни метаболитни пътища и медиатори и по този начин да повлияят концентрацията на циркулиращите вещества и техните метаболити, както и способността на нутриентите да взаимодействат с отделните гени (Фиг. 1).



Фиг. 1. Схема на взаимодействие ген-диета (адаптирано от Farhud и съавт., 2010г.) (16)

Примери за взаимодействие между ген и диета

Пример за взаимодействие между ген и диета, който модулира ефектите на генетичния полиморфизъм върху фенотипа е случаят на взаимодействието между -1131 T>C ЕНП в генния промотор на *APOA5* и приема на полиненаситените мастни киселини (18). Lai и съавт. стигат до извода, че по-високият прием на омега-6 полиненаситени мастни киселини в носителите на полиморфизма (-1131C)

се свързва с по-висок атерогенен риск, поради високи нива на ТАГ (триглицериди), по-висок размер на VLDL – холестерол и по-малки частици на LDL-холестерол.

Друг пример за взаимовръзката между диетата и генетичните варианти т.е. асоциацията генотип-фенотип е този на гена *TCF7L2* (транскрипционен фактор 7-подобен на 2) и риска от развитие на диабет тип 2 (19-21), където се откри, че полиморфизмите rs7903146 C>T, rs7901695 T>C, rs12255372 G>T и rs11196205 G>C в този ген са свързани с по-висока концентрация на кръвна захар на гладно и по-висок риск от развитие на диабет тип 2. Също така се установи, че количеството и качеството на приеманите въглехидрати модифицира риска за развитие на диабет тип 2 при носителите на TT-генотип в rs12255372. Това показва, че биологично взаимодействие между ген и околна среда се осъществява, единствено когато има фактор на околната среда, способен да повлияе генетичната чувствителност, т.е. генетичният вариант води до заболяване само при неблагоприятни условия на околната среда (пр. нездравословна диета) и само при индивиди с генетичен риск (носител на полиморфизма напр.) (22).

Неблагоприятно взаимодействие между диетата и геном

Концепцията, че неблагоприятното взаимодействие между диетата и генома може да причини заболяване не е нова (23). Това много лесно се демонстрира с наличието на метаболитни болести като Фенилкетонурия (ФКУ), Галактоземия, Глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (Г6ФД), дефекти в окислението на дълго-верижните мастни киселини, Хемохроматоза и пр. Други примери за взаимодействие ген-диета, което оказва ефект върху състоянието здраве/болест включват полиморфизмите е ензимите супероксид дисмутаза, метилен тертра хидрофолат редуктаза, ензими от групата на цитохром P450 оксидазите, глутатион-S-трансфераз и азотен оксид синтаза и др.

Ензимът супероксид дисмутаза (MnSOD) е митохондриален ензим, който играе ключова роля в деактивирането на свободните радикали (активни форми на кислорода). Полиморфният вариант, включващ субституция на валин в аланин води до променен транспорт на ензима в митохондриите, което от друга страна се свързва с наличие на повишен риск от развитие на рак на млечната жлеза (PMЖ) (15).

Метилен тертрахидрофолат редуктазата (MTHFR) катализира реакция за производство на

активната форма на фолиева киселина – 5-метил-тетра-хидрофолат. В *MTHFR* гена са открити няколко полиморфни форми, които водят до понижена ензимна активност и по-ниски нива на активен фолат. Двата полиморфизма, които са свързани с по-неефективно производство на 5-метил-тетра-хидрофолат са C677T и A1298C. C677T полиморфизмът е най-честият вариант, който се среща в хомозиготно състояние TT при 5%-10% от изследваните, а в хетерозиготно състояние CT – до 40% от общата популация (24).

Ензимите от групата на цитохром P450 оксидазите (CYP) играят централна роля в оксидативната биотрансформация на стероиди, простагландини, хранителни вещества, лекарства, химикали и канцерогени. Няколко хранителни фактора могат да променят експресията на отделните CYP - изоформи. CYP1A2 играе съществена роля в метаболизма на широк спектър от лекарствени и химически вещества. Например, CYP1A2 активира диетични канцерогени като ароматни амини (25). За това индивидите с ниска CYP1A2 активност са изложени на по-висок риск от канцерогенни заболявания на белия дроб и пикочния мехур.

Ензимите от групата на глутатион-S-трансферази (GST) са ензимна суперфамилия, която играе важна роля при втората фаза на детоксификация на хранителните вещества и химичните компоненти. Съществуват няколко ензимни изоформи - GSTM1, GSTT1 и GSTP1. GSTM1 и GSTT1 нулевите генотипи се асоциират с повишен риск от канцерогенеза за някои форми чревен, белодробен и др. вид рак (25, 26).

Дискусия

Важно е да се отбележи, че етичните оценки в областта на нутригеномиката и нутригенетиката до голяма степен са изпреварени от откритията на бързо развиващите се биологични науки. Още днес трябва да се определят „точки за разглеждане“ по отношение на етичните въпроси свързани с бъдещите приложения в областта на храненето. Интересът към тези нови науки за храненето съвпада с промяната на акцента на медицинските и биологичните науки към предотвратяване на възможни бъдещи заболявания, а не към лечение на вече развила се болест. От тук произлизат уникални етични въпроси относно степента, до която нутригеномиката и нутригенетиката могат да променят отношението ни към храната, границите между състояние на здраве и болест и традиционните подходи на медицинската практика. Нутригеномиката може

да доведе до нови социални ценности, норми и отговорности както за хората, така и за обществата. Етичните аспекти на приложенията на нутригеномиката и нитригенетиката трябва да бъдат активно разработвани, тъй като тази нова наука се развива и все повече се слива с други приложения на геномиката в медицината и общественото здраве (27).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутригеномиката и нутригенетиката са все още в начален етап на развитие на своите подходи и методи за изследване, но въпреки това вече има изградени достатъчно стабилни основи, които позволяват да се разширява натрупаната информация и да се продължи с провеждането на изследвания, насочени към постигането на по-задълбочени научни доказателства, необходими за ефективното им въвеждане в медицинската практика за първична и вторична профилактика на редица заболявания.

БИБЛИОГРАФИЯ:

- Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB journal* : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2005;19(12):1602-16.
- <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=23241>.
- Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Current opinion in lipidology*. 2004;15(2):101-8.
- Fenech M, El-Sohehy A, Cahill L, Ferguson LR, French TA, Tai ES, et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*. 2011;4(2):69-89.
- Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annual review of genomics and human genetics*. 2004;5:71-118.
- Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2009;2(6):637-51.
- Wilson PW. Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors. *Clinical cardiology*. 2004;27(6 Suppl 3):III7-11.
- Lindner JR. Molecular imaging of cardiovascular disease with contrast-enhanced ultrasonography. *Nature reviews Cardiology*. 2009;6(7):475-81.
- Jansen AC, van Wissen S, Defesche JC, Kastelein JJ. Phenotypic variability in familial hypercholesterolaemia: an update. *Current opinion in lipidology*. 2002;13(2):165-71.
- Corella D, Ordovas JM. SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS THAT INFLUENCE LIPID METABOLISM: Interaction with Dietary Factors. *Annual review of nutrition*. 2005;25:341-90.
- Lefevre M, Champagne CM, Tulley RT, Rood JC, Most MM. Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(5):957-63; quiz 1145-6.
- Mitchell BD, McArdle PF, Shen H, Rampersaud E, Pollin TI, Bielak LF, et al. The genetic response to short-term interventions affecting cardiovascular function: rationale and design of the Heredity and Phenotype Intervention (HAPI) Heart Study. *American heart journal*. 2008;155(5):823-8.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet: III. Differences among individuals. *Metabolism: clinical and experimental*. 1965;14(7):766-75.
- Paoloni-Giacobino A, Grimble R, Pichard C. Genetics and nutrition. *Clin Nutr*. 2003;22(5):429-35.
- Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106(3):403-13.
- Farhud D, Zarif Yeganeh M. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Iranian journal of public health*. 2010;39(4):1-14.
- Ferguson LR. Nutrigenomics: integrating genomic approaches into nutrition research. *Molecular diagnosis & therapy*. 2006;10(2):101-8.
- Lai CQ, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Adiconis X, Zhu Y, et al. Dietary intake of n-6 fatty acids modulates effect of apolipoprotein A5 gene on plasma fasting triglycerides, remnant lipoprotein concentrations, and lipoprotein particle size: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;113(17):2062-70.
- Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC medical genetics*. 2009;10:15.
- Cornelis MC, Qi L, Kraft P, Hu FB. TCF7L2, dietary carbohydrate, and risk of type 2 diabetes in US women. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(4):1256-62.
- Fisher E, Boeing H, Fritsche A, Doering F, Joost HG, Schulze MB. Whole-grain consumption and transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) rs7903146: gene-diet interaction in modulating type 2 diabetes risk. *The British journal of nutrition*. 2009;101(4):478-81.
- Wu X, Jin L, Xiong M. Mutual information for testing gene-environment interaction. *PloS one*. 2009;4(2):e4578.
- Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased K(m)): relevance to genetic disease and polymorphisms. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(4):616-58.
- Virgili F, Perozzi G. How does Nutrigenomics impact human health? *IUBMB life*. 2008;60(5):341-4.
- El-Sohehy A. Nutrigenetics. *Forum of nutrition*. 2007;60:25-30.
- Iacoviello L, Santimone I, Latella MC, de Gaetano G, Donati MB. Nutrigenomics: a case for the common soil between cardiovascular disease and cancer. *Genes & nutrition*. 2008;3(1):19-24.
- Levesque L, Ozdemir V, Gremmen B, Godard B. Integrating anticipated nutrigenomics bioscience applications with ethical aspects. *Omics: a journal of integrative biology*. 2008;12(1):1-16.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Гл. ас. д-р Олга Антонова, дб
Медицински факултет, МУ-София
Катедра по медицинска генетика
Ул. Здраве 2,
1431 София
e-mail: olga.boyanova@gmail.com