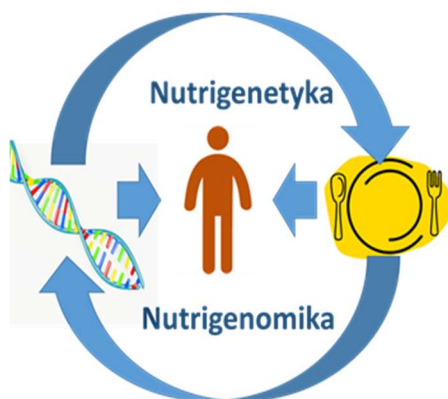


Prof. dr Andrzej Mazur

Streszczenie wykładu:

Nutrigenomika – Dialog żywności z genami

W 2010 roku miałem zaszczyt wygłosić wykład w ramach Spotkań dydaktyczno-naukowych Komisji Przyrodniczo-Medycznej Polskiej Akademii Umiejętności we Wrocławiu i mówiąc wówczas o mikroskładnikach pokarmowych i ich związku ze zdrowiem, nawiązałem do rozwijającej się dziedziny nauki - nutrigenomiki. Rosnące zainteresowanie zależnością między odżywianiem a zdrowiem oraz nowe odkrycia w dziedzinie biologii molekularnej, chemii analitycznej i biochemii doprowadziły do szybkiego rozwoju nutrigenomiki, opartej w dużej mierze na szerokiej gamie nowych technologii wielkoskalowych (ang. high-throughput; omics), np. genomiki, transkryptomiki, proteomiki, metabolomiki. W ostatnich latach błyskawiczny rozwój technologiczny przyczynił się też do pogłębienia wiedzy o mikroflorze, głównie przewodu pokarmowego, poprzez szeroko zakrojoną analizę profilu genetycznego i metabolicznego tej społeczności drobnoustrojów. W dzisiejszym wykładzie przedstawione zostaną aktualne możliwości badań w zakresie nutrigenomiki. Będą ilustrowane przykładami z literatury i badań własnych, zarówno przedklinicznych, jak i klinicznych. Wykład będzie też okazją do refleksji nad perspektywami rozwoju nutrigenomiki i jej praktycznego wkładu do żywienia człowieka.



Nutrigenetyka, Nutrigenomika i Genomika żywieniowa. Nutrigenetyka zajmuje się badaniem wpływu zmienności genetycznej organizmu na jego reakcję na składniki pokarmowe. Natomiast, nutrigenomika, w jaki sposób składniki odżywcze wpływają na ekspresję genów. W literaturze często termin nutrigenomika (zwana również „genomiką żywieniową”), obejmuje zarówno nutrigenomikę, jak i nutrigenetykę.

„OMICS” odnosi się do innowacyjnych platform technologicznych w dziedzinie genetyki, genomiki, proteomiki i metabolomiki. Narzędzia te pozwalają nam wykrywać i identyfikować wiele różnych cząsteczek, takich jak DNA, RNA, białka, peptydy, lipidy i metabolity w różnych biologicznych przedziałach, takich jak krew, osocze, mocz, ślina, tkanki, flora bakteryjna ...

Głównym celem **nutrigenetyki** jest wyjaśnienie wpływu zmienności genetycznej na odpowiedź organizmu na dietę oraz na interakcję między dietą a chorobą. Sekwencjonowanie ludzkiego genomu ujawniło znaczną genetyczną heterogeniczność w ludzkich populacjach. Odkryto miliony polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (ang. single-nucleotide polymorphism - SNP) i ich liczne związki z odżywianiem. Rozpoznano wiele chorób o podłożu jednogenowym, w przypadku których zmiana w odżywianiu może zapobiec lub zmniejszyć jej objawy (np. fenylketonuria, nietolerancja laktozy, galaktozy, czy alkoholu ...). Poznanie sekwencji genomu ludzkiego i rozwój technik biologii molekularnej umożliwia prowadzenie analizy na poziomie całego genomu. Badania asocjacyjne całego genomu (ang. genome-wide association study - GWAS) umożliwiają identyfikację markerów genetycznych, które związane są ze zwiększonym ryzykiem chorób przewlekłych, w tym tych mogących mieć związek z odżywianiem np. otyłość, nadciśnienie, cukrzyca, hiperlipemia, niektóre nowotwory ... Poza znanymi przypadkami chorób o podłożu jednogenowym powszechnie choroby mają podłoże złożone wielogenowe, co w interakcji z czynnikami środowiskowymi (w tym odżywianie) utrudnia zrozumienie patogenezę, jak i zapobieganie tym chorobom.

Dziedzina **nutrigenomiki** obejmuje wiele dyscyplin i obejmuje wpływ diety na stabilność genomu, zmiany epigenomu, ekspresję RNA i mikro-RNA (transkryptomika), ekspresję białka (proteomika) i zmiany poziomu metabolitów (metabolomika). Nutrigenomika przyczyniła się w dużym stopniu do zidentyfikowania i zrozumienia interakcji na poziomie molekularnym między składnikami pokarmowymi (odżywczymi i innymi składnikami bioaktywnymi) i organizmem. Przynajmniej tutaj nasze badania nad poznaniem mechanizmów bioaktywności roślinnych składników pokarmowych w zapobieganiu dysfunkcjom naczyniowym. Prowadzone badania przedkliniczne i kliniczne z użyciem narzędzi nutrigenomiki pozwoliły na określenie mechanizmów działania wybranych polifenoli w ochronie naczyń przed stresem metabolicznym czy zapalnym. Na poziomie śródbłonna naczyniowego wykazaliśmy, że liczne polifenole, w badaniach żywieniowych u ludzi i zwierząt doświadczalnych, oraz ich metabolity *in vitro* wpływają na ekspresję genów (na poziomie RNA i microRNA) związanych z adhezją leukocytów i reakcją zapalną. Zbliżone badania nad metabolitami pochodzącymi z utleniania nienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 *in vivo* pozwoliły na identyfikację metabolitów o potencjalnych właściwościach przeciwzapalnych i przeciwmiażdżycowych. Należy podkreślić, że w zależności od ustalonych celów badawczych, badania są prowadzone z użyciem „omics” otwartych, badania całego transkryptomu lub metabolomu, lub ukierunkowanych na grupę genów czy metabolitów.

Zmiany na poziomie transkryptomu, epigenomu, proteomu oraz metabolomu mogą odzwierciedlać modyfikowalne, krótko lub długoterminowe, odpowiedzi w celu utrzymania homeostazy, w tym również na dietę. Zdolność odpowiedzi organizmu, tzw. **plastyczność fenotypowa**, jest niezbędnym elementem odpowiedzi na dietę. Nieodpowiednia dieta i brak odpowiedniej plastyczności mogą doprowadzić do zaburzenia homeostazy i w konsekwencji do zaburzeń metabolicznych i stanów chorobowych. Można ocenić plastyczność organizmu poprzez zbadanie odpowiedzi po obciążeniu dietą lub składnikami odżywczymi (tłuszcz, glukoza, fruktoza, „Western diet”, metionina ...). Przeprowadziliśmy liczne badania nad odpowiedzią organizmu na stres metaboliczny wywołany dietą, zarówno po posiłku (ang. postprandial), jak i krótko i długoterminowych. Badania prowadzone na zwierzętach doświadczalnych (szczur, mysz, świnia) karmionych dietą wysoko tłuszczową lub/i bogatą w cukier mają na celu wywołanie insulinooporności i zespołu metabolicznego. Pokazaliśmy przy użyciu tych modeli, że zmiany trajektorii metabolicznej śledzone przy użyciu metabolomiki poprzedzają objawy kliniczne i klasycznie oznaczane parametry biochemiczne. Zidentyfikowane metabolity lub specyficzne sygnatury metaboliczne są aktualnie oceniane jako potencjalne wczesne markery rozwoju zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2.

O fenotypie wspólnie z genotypem decydują czynniki środowiskowe (zmiany klimatyczne, zanieczyszczenie środowiska, praktyki żywieniowe, ...). **Ekspozom** jest pojęciem odpowiadającym wszystkim ekspozycjom na czynniki środowiskowe, którym podlega organizm od jego poczęcia do końca życia. W odróżnieniu od toksykologów, którzy ograniczają ekspozom do związków toksycznych, niektórzy autorzy poszerzają ekspozom o czynniki socjoekonomiczne, styl życia, reakcje organizmu na wpływy środowiska, metabolizm W ciągu ostatnich lat coraz lepiej poznane zostało znaczenie mechanizmów epigenetycznych w regulacji ekspresji genów pod wpływem środowiska. **Epigenetykę** można zdefiniować jako dziedziczne somatycznie stany ekspresji genów wynikające ze zmian w strukturze chromatyny bez zmian w sekwencji DNA, w tym metylacji DNA, modyfikacji histonów i przebudowy chromatyny. W dziedzinie żywienia, zjawiska epigenetyczne są wyjątkowo ważne, ponieważ składniki odżywcze i inne bioaktywne składniki żywności mogą przez te modyfikacje zmieniać ekspresję genów na poziomie transkrypcji. Przykładowo, foliany (wit. B-9), wit. B-12, metionina,

cholina i betaina mogą wpływać na metylację DNA i metylowanie histonów. Zmiany epigenetyczne dotyczą nie tylko organizmów podlegających bezpośredniej ekspozycji, ale także kolejnych pokoleń poprzez trans generacyjne dziedziczenie cech epigenetycznych. Wiele prac na modelach zwierzęcych wskazuje na związek między żywieniem i wzrostem w okresie perinatalnym a fenotypem i pojawieniem się zaburzeń metabolicznych w wieku dorosłym (ang. Nutritional programming). W tym zakresie prowadzone w naszej jednostce badania na modelu mysim wykazały, że niedożywienie podczas ciąży i laktacji wpływa na stopień metylacji promotora leptyny u zwierząt dorosłych i że ta metylacja jest skorelowana ze zmianami w regulacji leptyny. Otrzymane wyniki podkreślają znaczenie przedziału czasowego, w którym zachodzi stres żywieniowy matki i konsekwencje zdrowotne objawiające się w późniejszym wieku u potomstwa np. w rozwoju zespołu metabolicznego.

Część metabolomu organizmu, najczęściej badanego w płynach ustrojowych, który pochodzi bezpośrednio z trawienia i biotransformacji żywności i jej składników, jest określany jako „**food metabolome**” (metabolom pokarmowy). Różnorodność konsumowanych pokarmów zawierających tysiące składników przyczynia się do niezwyklej złożoności i zmienności „food metabolomu”. Jego analiza dostarcza cennych informacji o spożywanych pokarmach i umożliwia identyfikację zależności pomiędzy spożywanymi składnikami pokarmowymi a zdrowiem w badaniach klinicznych i epidemiologicznych. Pozwala na monitorowanie ekspozycji na dietę, uzupełniając lub nawet zastępując tradycyjne pomiary np. z pomocą wywiadu 24-godzinnego, lub kwestionariusza częstotliwości spożycia. Zastosowanie spektrometrii masowej umożliwia pomiary z wysokim poziomem szczegółowości i dokładności. Zaletą badań w zakresie food metabolomu jest również pozyskanie danych o metabolitach składników pokarmowych, co pozwala na ocenę ich biodostępności i identyfikację metabolitów bioaktywnych wynikających z ich metabolizowania. Nasza jednostka badawcza jest od wielu lat zaangażowana w badania nad food metabolomem i przyczyniła się do stworzenia internetowej bazy danych PhytoHub poświęconej składnikom roślinnym pożywienia i ich metabolitom u ludzi, zidentyfikowanych za pomocą spektrometrii mas. Różnorodność związków i brak komercyjnych standardów dla metabolitów pochodzących z tych składników żywności jest głównym ograniczeniem w rozwoju food metabolomu. Niedawno stworzona biblioteka chemiczna FoodComEx ma na celu ułatwienie dzielenia się dostępnymi w różnych laboratoriach danymi, wyizolowanymi lub syntetyzowanymi związkami i standardami.

Jakie są **perspektywy** i ograniczenia w rozwoju i zastosowaniu nutrigenomiki? Rozwój nutrigenomiki jest zależny od wielu czynników takich jak dalszy postęp w opracowaniu narzędzi analitycznych, harmonizacji analiz w różnych laboratoriach, stworzenia i utrzymania bibliotek (np. chemicznych dla metabolomu) i wspólnych repozytoriów danych. Ogromnym wyzwaniem pozwalającym na pełne wykorzystanie danych z analiz omicznych, jest ich integracja z innymi danymi: medycznymi, laboratoryjnymi i obrazowymi, o środowisku i stylu życia, w tym o żywieniu. Integracja tych danych jest zależna w dużej mierze od postępu w informatyce i bioinformatyce umożliwiającego analizę danych masowych. Niezaprzeczalnie nutrigenomika, wraz z integracją tych różnorodnych danych, pozwoli na dalsze dogłębne poznanie złożonych zależności między dietą, mechanizmami molekularnymi działania składników pokarmowych i zdrowiem. W ten sposób może przyczynić się to do lepszej oceny potrzeb żywieniowych i opracowania bardziej precyzyjnych i spersonalizowanych zaleceń żywieniowych. Niemniej, złożoność diety, trudność dokładnej oceny dietetycznej wraz ze znikomym, lecz wieloletnim wpływem odżywiania na stan zdrowia skłania też do refleksji nad racjonalnym zastosowaniem nutrigenomiki, szczególnie na szeroką skalę. Czynnikiem warunkującymi dalszy rozwój i rozpowszechnienie nutrigenomiki będą też aspekty etyczne i prawne.