



**Grażyna NOWICKA**  
IEiB UKSW Warszawa

## **Rozwój genetyki i nauk żywieniowych a działania na rzecz zachowania zdrowia**

Przebieg procesów metabolicznych warunkujących rozwój i działanie organizmu uzależniony jest od czynników genetycznych i środowiskowych. Wśród czynników środowiskowych szczególną pozycję zajmuje żywienie. Spożywana żywność dostarcza organizmowi energii oraz składników odżywczych niezbędnych dla przebiegu procesów metabolicznych. Spożywanie, trawienie, wchłanianie i wykorzystywanie składników żywności znajduje się pod kontrolą genetyczną. Budowa i działanie organizmu zależą od dostępności żywności o odpowiedniej wartości odżywczej oraz od osobniczego profilu genetycznego.

Około 30% naszych locus genowych występuje w formach polimorficznych. Znaczenie polimorfizmu w różnicowaniu odpowiedzi metabolicznej na skład diety, zostało dostrzeżone już wiele lat temu, jednak dopiero dziś na szeroką skalę prowadzone są prace wyjaśniające te relacje (1, 2). Udokumentowanie wpływu żywności (jej składników) na ekspresję genów i jego zależności od obecności określonych form polimorficznych genów, to klucz do zrozumienia relacji między genami, żywnością i procesami metabolicznymi, a w konsekwencji między genami, żywieniem a stanem zdrowia (3-5). Wymaga to posiadania danych na temat szerokiego spektrum genów i ich produktów oraz procesów metabolicznych. Na bazie tej możliwym stanie się określenie dynamicznych oddziaływań między genami, białkami, których produkcję geny te kontrolują, oraz przebiegiem różnorodnych procesów zachodzących w organizmie. Osiągnięcie tego celu wymaga posiadania precyzyjnego opisu oddziaływania między żywnością, jej poszczególnymi składnikami a genami na poziomie molekularnym, komórkowym i na poziomie całego organizmu. Wymaga to operowania odpowiednimi narzędziami badawczymi. Aby wykonać to zadanie, w ostatnich latach zaczęły się rozwijać takie dziedziny jak genomika (nutrigenomika), proteomika czy metabolomika. Celem nutrigenomiki jest badanie wpływu składników żywności na ekspresję genów. Proteomika bada zaś jak zmiany w ekspresji genów przenoszą się na zmiany w produkcji białek. Metabolomika koncentruje się na ocenie wpływu powyższych na przebieg procesów metabolicznych i określa zmiany metaboliczne w organizmie. Obok tych dziedzin wyróżnia się także nutrigenetykę, której zada-

niem jest badanie wpływu zmienności genetycznej (mutacji, form polimorficznych) na odpowiedź metaboliczną na zmiany składu diety. A także epigenetykę opisującą zjawiska nie związane ze zmianą sekwencji zasad w łańcuchu DNA, ale wpływające na zmiany jego budowy np. metylacja DNA, co znajduje swój wyraz w zmianie ekspresji genów.

Prowadzone badania mają służyć określeniu indywidualnych (tzn. związanych z danym organizmem, jego profilem genetycznym) korzyści lub ewentualnych zagrożeń, określeniu ryzyka wystąpienia nieprawidłowości wynikających ze spożywania określonej diety, jej poszczególnych składników. Dane te pozwolą na opracowanie zaleceń w zakresie sposobu żywienia, których przestrzeganie zapewni prawidłowy przebieg procesów metabolicznych, będzie zapobiegało powstawaniu zjawisk patologicznych, ewentualnie istotnie zmniejszy ryzyko ich pojawienia się (3,6).

Ważnym elementem badań jest identyfikacja wariantów genetycznych odpowiedzialnych za różnicowanie odpowiedzi na różne składniki diety (2). Szczególnie miejsce zajmuje tu charakterystyka profilów genetycznych, które w określonych warunkach np. niedoboru lub nadmiaru określonych składników żywności, sprzyjają powstawaniu nieprawidłowości w przebiegu różnych procesów, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju chorób. Światowa Organizacja Zdrowia wyodrębnia grupę chorób dietozależnych, do których należą choroby przewlekłe powstające na bazie błędów żywieniowych takie jak: choroby układu krążenia, cukrzyca typu II, otyłość, nadciśnienie, niektóre choroby nowotworowe (nowotwory sutka, gruczołu krokowego, jelita grubego), osteoporoza (7,8). Choroby te są główną przyczyną przedwczesnej umieralności w krajach ekonomicznie rozwiniętych i intensywnie rozwijających się. Nie tylko efektywne leczenie, ale przede wszystkim zapobieganie ich rozwojowi, to ważny cel działań prozdrowotnych (8). Dlatego dużą wagę przywiązuje się do rozwoju badań, w tym badań genetycznych, które stanowią bazę dla opracowania efektywnych metod walki z tymi chorobami, z uwzględnieniem oceny indywidualnych predyspozycji do rozwoju tych chorób oraz indywidualizacji zaleceń kluczowych dla zapobiegania ich powstawaniu.

Główną przyczyną wielu chorób są zmiany w składzie biochemicznym oraz strukturze komórek i tkanek. Zrozumienie wpływu żywienia na przebieg procesów zachodzących w komórkach, tkankach i narządach wymaga m.in. poznania zależności między czynnikami żywieniowymi wpływającymi na ekspresję genów a mechanizmem reakcji biochemicznych. Aktualnie dysponujemy szerokim spektrum badań dokumentujących *in vitro* i *in vivo* wpływ kwasów tłuszczowych, zwłaszcza długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, na ekspresję genów i zmiany zachodzące w komórkach i tkankach związane z rozwojem miażdżycy i powstających na jej tle chorób układu krążenia oraz rozwojem chorób nowotworowych (9-11). Badania te ukazują istotne różnice w bio-

logicznym działaniu nie tylko kwasów nasyconych i nienasyconych, ale także głównych grup kwasów wielonienasyconych: kwasów z rodzin n-3 i n-6. Kwasy z rodziny n-3 w dużych ilościach występują w rybach i olejach rybnych, zaś kwasy z rodziny n-6 dominują w produktach roślinnych, obecne są także w różnych produktach zwierzęcych. Obserwacje epidemiologiczne i kliniczne wskazują na antymiażdżycowe i antynowotworowe działanie kwasów wielonienasyconych z rodziny n-3 (12-15). Badania z zastosowaniem nowoczesnych metod biologii molekularnej pozwalają zrozumieć mechanizm działania tych kwasów w warunkach fizjologicznych i patologicznych. Wyniki tych badań posłużą w przyszłości do określenia, kto i w jakich ilościach powinien spożywać żywność bogatą w te składniki, aby zapewnić optymalny przebieg procesów metabolicznych sprzyjający zachowaniu zdrowia i przeciwdziałający rozwojowi różnych chorób.

Formułowanie rekomendacji dotyczących składu diety, których przestrzeganie pomaga w utrzymaniu optymalnego stanu zdrowia, przeciwdziałaniu nasileniu procesów towarzyszących starzeniu się organizmu oraz rozwojowi wielu zaburzeń i chorób, to bez wątpienia jedno z ważniejszych praktycznych zastosowań osiągnięć nauk żywieniowych. Obecnie rekomendacje takie formułowane są przede wszystkim w oparciu o badania epidemiologiczne. Mechanizm wpływu żywności na przebieg różnych procesów metabolicznych nie został dotąd w pełni wyjaśniony. Rozwój badań genetycznych, jak wspomniano powyżej, w istotny sposób powinien przyczynić się do wyjaśnienia tych relacji i stworzyć podstawy do formułowania rekomendacji uwzględniających charakterystyczny obraz puli genów danej populacji w przypadku zaleceń ogólnych, a także charakterystyczne cechy genetyczne określonej grupy, np. grupy podwyższonego ryzyka, lub indywidualny profil genetyczny osoby, do której rekomendacje te są kierowane. Powszechnie uważa się, że indywidualizacja zaleceń, ich dostosowanie do specyficznych cech osobniczych, a także określonych sytuacji fizjologicznych i patologicznych, zwiększy skuteczność dokonywanych zmian w sposobie żywienia zarówno w prewencji jak i leczeniu wielu chorób (6).

Ważnym kierunkiem badań jest określenie wpływu składników żywności na stabilność genomu (16,17). Wiadomo, że specyficzne czynniki chemiczne i fizyczne mogą powodować określone zmiany w genomie komórek rozrodczych i komórek somatycznych. Powszechnie znany jest np. wpływ promieniowania jonizującego na powstawanie nowych mutacji. Generalnie nasz genom należy uznać za układ stabilny, gdyż częstość powstawania nowych mutacji przekazywanych następnym pokoleniom szacuje się na 0,5% w ciągu 1 miliona lat. Z punktu widzenia zachowania zdrowia ważne są jednak nie tylko mutacje przekazywane, ale także mutacje zachodzące w komórkach danego organizmu. Stanowią one podstawę zmian metabolizmu tych komórek i mogą prowadzić do rozwoju chorób nowotworowych i degeneracyjnych, zwiększenia tempa starzenia się organizmu, powstawania wad wrodzonych lub zaburzeń rozwojowych. Prawdopodobieństwo

spontanicznych mutacji lub innych defektów w budowie DNA oceniane jest jako wysokie (18). Ich przyczyną może być np. narażenie organizmu na działanie wolnych rodników lub występowanie niedoborów kwasu foliowego powodujące w życiu płodowym uszkodzenie genomu prowadzące do powstawania wad cewy nerwowej. Dlatego notujemy rozwój badań oceniających rolę składników żywności w zapobieganiu zmianom w genomie naszych komórek.

Udokumentowanie znaczenia kwasu foliowego w zapobieganiu zmianom w budowie chromosomów i zapewnieniu odpowiedniego stopnia metylacji DNA zaowocowało już zmianami zaleceń wielkości dziennego spożycia folianów. Efektem nagłośnienia tego problemu przez specjalistów jest wzrost zainteresowania pracowników ochrony zdrowia tym problemem i zwracanie uwagi na edukację kobiet w wieku rozrodczym w zakresie roli folianów w walce z wadami cewy nerwowej u noworodków (19).

Badania wskazują ponadto, że niedobory kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> są przyczyną niedostatecznej metylacji DNA, wbudowywania uracylu w łańcuch DNA, zwiększenia stopnia uszkodzeń DNA i chromosomów sprzyjających rozwojowi chorób degeneracyjnych, np. choroby Alzheimera, a także chorób nowotworowych (20-23). Minimalizacja prawdopodobieństwa wystąpienia niekorzystnych zmian DNA wymaga osiągnięcia odpowiednio wysokich stężeń w surowicy kwasu foliowego ( powyżej 34 nmol/l) i witaminy B<sub>12</sub> (powyżej 300 pmol/l) i niskich stężeń homocysteiny (poniżej 7,5 μmol/l), co jest możliwe tylko przy wysokim spożyciu tych składników (kwasu foliowego powyżej zalecanych obecnie 400 μg/dzień i witaminy B<sub>12</sub> powyżej 2μg/dzień) (16,24,25). Zanim wyniki te staną się podstawą określonych działań praktycznych, trzeba ocenić, w jakich sytuacjach zalecać zwiększenie spożycia tych składników, oraz monitorować, czy przynosi to oczekiwane rezultaty zdrowotne.

Wyniki licznych badań podkreślają rolę witamin antyoksydacyjnych (witaminy E, witaminy C, karotenoidów) w przeciwdziałaniu oksydacji DNA a także złamaniom chromosomów (26,27). Dokumentacja mechanizmów działania witamin pokazała, iż beta-karoten moduluje wiele procesów komórkowych, np. wzrost i różnicowanie komórek, przenoszenie informacji wewnątrz i między komórkami. Siła i kierunek działania beta-karotenu zależy od jego stężenia (tzn. inne procesy stymuluje przy stężeniu rzędu 5 mg/ml a inne przy stężeniu 50 mg/ml) (28). Dlatego wysokie stężenia beta-karotenu mogą m.in. zwiększać wrażliwość na działanie karcinogenów i zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów. Efektem takiego działania farmakologicznych dawek beta-karotenu (rzędu 20-50 mg/dzień) jest obserwowany w niektórych badaniach wzrost częstości nowotworów podczas suplementacji tą witaminą osób narażonych na działanie karcinogenów (28-30). Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* dają podstawę do sformułowania poglądu, iż nie należy stosować wysokich dawek beta-karotenu zwłaszcza u palaczy, osób nadużywających alkoholu, narażonych na działanie różnego typu

czynników karcinogennych. Natomiast nie ma powodu, aby osoby te unikały naturalnych źródeł karotenoidów, co generalnie prowadzi do dostarczania dziennie nie więcej niż 5 mg beta-karotenu.

Dotychczasowe badania wskazują na istotny wpływ składników żywności na prawidłową budowę DNA, ekspresję genów, stymulację produkcji białek, regulację procesów metabolicznych i zapobieganie rozwojowi wielu zaburzeń. Uwidaczniają jednocześnie konieczność prowadzenia dalszych intensywnych prac w tym obszarze. Wyniki tych działań pozwolą na opracowanie odpowiednich rekomendacji dziennego spożycia różnych składników żywności dostosowanych do indywidualnych potrzeb. Powszechnie uważa się, iż będzie to ważne narzędzie w walce z różnymi nieprawidłowościami i chorobami (3,9,10,17).

Rozwój nowoczesnych technik biologii molekularnej i poznanie genomu człowieka sprawiło, iż badania genetyczne przestały być domeną wąskich grup naukowych. Stały się one elementem ukierunkującym rozwój wielu nauk.

Z punktu widzenia zachowania zdrowia, prewencji i leczenia chorób szczególnie zainteresowanie wzbudzają badania genetyczne oraz ich wpływ na rozwój nauk medycznych i nauk żywieniowych (3,5,6,9,10,17,18). W obrębie nauk medycznych genetyka przestała być obszarem zajmującym się tylko rzadko występującymi defektami genetycznymi, chociaż ten zakres działania ma bardzo istotne znaczenie praktyczne. Genetycy zaczęli zwracać uwagę na często występujące w populacjach formy polimorficzne różnych genów i ich związek z przebiegiem procesów metabolicznych oraz rozwojem chorób występujących w populacjach z wysoką częstością takich jak choroby układu krążenia czy choroby nowotworowe. Lekarze, żywieniowcy i genetycy zaczynają koordynować swoje działania w celu udokumentowania relacji między genami, przebiegiem procesów metabolicznych a żywieniem i innymi czynnikami środowiskowymi w celu zapewnienia optymalnych warunków prawidłowego rozwoju i działania organizmu.

### **Piśmiennictwo**

1. SIMOPOULOS A.P., NESTEL P.J. (eds). Genetic Variation and Dietary Response. World Rev. Nutr. Diet. Basel, Karger, 1997, vol. 80.
2. NOWICKA G. Układ genów a odpowiedź metaboliczna na zmiany składu diety. Żyw. Człow. Metab. 2000, 27:277-286.
3. YOUNG V.R. A vision of the nutritional sciences in the third millenium. In „Modern Aspects of Nutrition. Present Knowledge and Future Prospectives?”. Eds: Elmedfo L., Anklam E., Konig J.S. Forum Nutr. Basel, Karger 2003, 56:24-9.
4. Simopoulos A.P., Childs B. (eds). Genetic Variation and Nutrition. World Rev. Nutr. Diet. Basel, Karger, 1990, vol. 63.

5. SIMOPOULOS A.P. Evolutionary Aspects of Nutrition and Health. Diet, Exercise, Genetic and Chronic Disease. *World Rev. Nutr. Diet.* Basel, Karger, 1999, vol. 84.
6. SIMOPOULOS A.P. Genetics. Implications for Nutrition. In „Modern Aspects of Nutrition, Present Knowledge and Future Perspectives”, Eds: Elmodfo L., Anklam E., Konig J.S. *Forum Nutr.* Basel, Karger 2003, vol. 56, pp. 226-9.
7. Report of the Joint WHO/FAO expert consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Geneva, Switzerland, 2002.
8. World Health Organization, Executive Board 113<sup>th</sup> Session: Integrated prevention of noncommunicable diseases. Draft global strategy on diet, physical activity and health. EB 113/44 Add. 1, 27 November 2003.
9. ANDERLE P., FARMER P., BERGER A., ROBERTS M.A. Nutrigenomic approach to understand the mechanisms by which dietary long chain fatty acids induce gene signals and control mechanisms involved in carcinogenesis. *Nutrition* 2004, 20:103-8.
10. MILNER J.A. Incorporating basic nutrition science into health interventions for cancer prevention. *J. Nutr.* 2003, 133:3820S-26S.
11. PRICE P.T., NELSON C.M., CLARKE S.D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids regulation of gene expression. *Cur.Opin.Lipidol.* 2000, 11:3-7.
12. CAGGIULA A.W., MUSTAD V.A. Effects of dietary fat and fatty acids on coronary artery disease risk and total and lipoprotein cholesterol concentrations: epidemiologic studies. *Am.J.Clin.Nutr.* 1997, 65 (suppl):1597-1601.
13. NOIR S., LEITCH W., FALCONER J., GARG M. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action. *J.Nutr.* 1997,127:383-93.
14. DEWAILLY E., BLANCHET C., LEMIEUX S., SAUVE L., GINGRAS S., AYOTTE P., HOLUB B. N-3 fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunarik. *Am.J.Clin.Nutr.* 2001, 74:464-73.
15. Kris-Etherton P., Harris W., Appel L., for the AHA Nutrition Committee. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. New recommendations from the American Heart Association. *Atheroscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2003, 23:151-2.
16. FENECH M., FERGUSON L.R. (eds): Micronutrients and Genomic Stability. *Mutation Res.* 2001, Special Issue vol. 475.
17. FENECH M. Genomic Stability: A New Paradige for Recommended dietary Allowances (RDAs). In „Modern Aspects of Nutrition. Present Knowledge and Future Perspectives”, eds: Elmodfo L., Anklam E., Konig J.S.; *Forum Nutr.* Basel, Karger 2003, vol. 56, pp. 97-100.
18. GUTTMACHER A.E., COLLINS F.S. Genomic Medicine – A Primer. *New. Engl. J.Med.* 2002, 347: 1512-6.

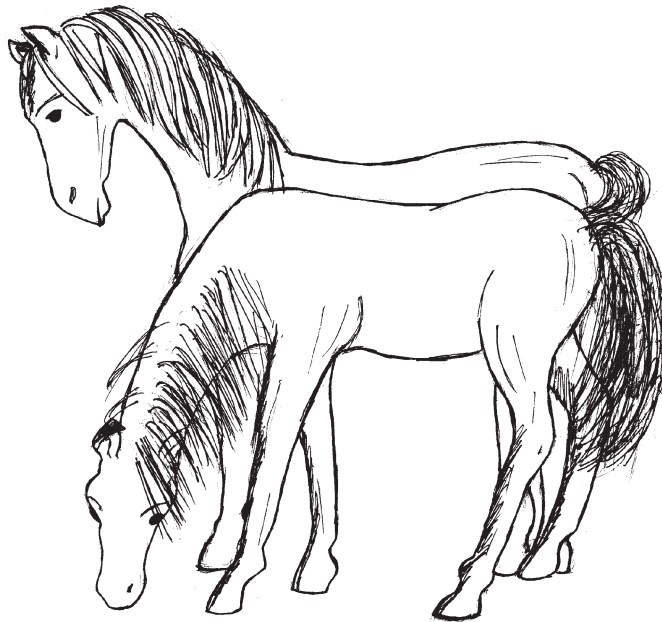


19. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991, 338-131.
20. TRIPPI F., BOTTO N., SCARPO R. et al. Spontaneous and induced chromosome damage in somatic cells of sporadic and familial Alzheimer disease patients. *Mutagenesis* 2001, 16:323-7.
21. MC CADDON A., HUDSON P., ABRAHAMSSON L. et al. Analogues, aging and aberrant assimilation of vit. B12 in Alzheimer disease. *Dementia Ger Cognitive Dis* 2001, 12:133-7.
22. BLOUNT B.C., MACK M.M., WEHR C.M. et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neural damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94:3290-5.
23. CRAVO M., FIDALGO P., PEREIRA A.D. DNA methylation as an intermediate biomarker in colorectal cancer: modulation by folic acid supplementation. *Eur. J. Cancer. Prev.* 1994, 3:473-9.
24. TITENKO-HOLLAND N., JACOB R.A., SHANG N. et al. Micronuclei in lymphocytes and exfoliated buccal cells of postmenopausal women with dietary changes in folate. *Mutation Res.* 1998, 417:101-14.
25. FENECH M., AITKEN C., RINDALAI J. Folate, vit. B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. *Carcinogenesis* 1998, 19:1163-71.
26. HALLIWELL B. Vitamin C and genomic stability. *Mutation Res.* 2001; 475: 29-35
27. CLAYCOMBE U.J., MEYDANI S.N. Vitamin E and genomic. *Mutation Res.* 2001, 475: 37-44.
28. PRYOR W.A., STAHL W., CHERYL L.R. Beta-Carotene: from biochemistry to clinical trials. *Nutr. Rev.* 2000, 58: 39-56.
29. HEINONEN O.P., HUTTUNEN J.K., ALBANES D. et al. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New Engl. J. Med.* 1994, 330:1029.
30. HENNEKES C.H., BURING J.E., MANSON J.E. et al. Lack of effect of long term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *New Engl. J. Med.* 1996, 334:1145.

## **Development of genetics and nutrition sciences – Implications for health promotion and disease prevention**

### **ABSTRACT**

Nutrition is a factor of major importance for health and also for development of diet related disorders. Nowadays there is no doubts that interaction between genes and nutrition plays a key role in health risk prediction and disease prevention. Individual nutritional status is determined not only by food availability but also by genes that control food intake, nutrient absorption and metabolism. On the other hand nutrients can significantly influence different genes expression and metabolic processes. Knowledge of genetic susceptibility to disease will help identify people at enhance risk and their response to diet. The prevalence of the types of genes of interest may differ between populations. The same genotype does not confer the same risk in all populations because of differences in environmental factors and nutritional habits. Therefore, populations should not simply copy each other's dietary recommendations. Based on genetic and nutritional studies the best way for expression of healthier phenotypes should be found and used to promote health and prevent different diseases development.



Rys. Alicja Wojtowicz