

# NUTRIGENETYKA I NUTRIGENOMIKA JAKO PODSTAWA PROFILAKTYKI I TERAPII ŻYWIENIOWEJ

5

## Nutrigenetics and nutrigenomics as the basis of prophylaxis and nutritional therapy

PAULINA ZACHRADNIK, ADAM KULA

Krakowska Wyższa Szkoła Promocji Zdrowia

### Streszczenie / Abstract

Podstawowym celem nutrigenetyki i nutrigenomiki jest zbadanie interakcji genów z substancjami odżywczymi w celu terapeutycznego oddziaływania na organizm. Nutrigenetyka opiera się na badaniu indywidualnej zmienności genetycznej, a dokładniej polimorfizmów kluczowych dla metabolizmu genów, które odpowiadają za odpowiedź organizmu na aktywny składnik diety. Intensywne badania nutrigenetyczne przyniosły pogłębioną wiedzę na temat polimorfizmów genów odpowiadających za zachorowalność na różne rodzaje nowotworów, otyłość, cukrzycę typu 2, choroby sercowo-naczyniowe (CVD), czyli całej gamy chorób cywilizacyjnych. W przypadku każdej z tych chorób znaleziono aktywne składniki diety, które działają potencjalnie protekcyjnie lub aktywująco na ekspresję genu. Przykładem jest protekcyjne działanie polifenoli z zielonej herbaty, zapobiegających rakowi piersi u kobiet z polimorfizmem genu ACE. Wiedza o aktywnych składnikach diety i ich wpływie na ekspresję genów musi zostać jednak wielokrotnie zweryfikowana zanim zostanie użyta do przygotowania spersonalizowanych zaleceń dietetycznych. Leczenie nietolerancji laktozy i celiakii jest przykładem na to, jak ważne jest właściwe rozpoznanie aktywnego składnika diety, bowiem w przypadku tych chorób, eliminacja z diety laktozy lub glutenu przynosi niemal zupełne cofnięcie się objawów chorobowych. Badania w zakresie nutrigenetyki i nutrigenomiki prowadzone są z coraz większą intensywnością. Sprzyja temu rozwój nowych pokrewnych dziedzin naukowych: transkryptomiki, proteomiki i bioinformatyki. Dzięki temu wzrosnąć może powszechność wykonywania testów genetycznych, dzięki którym przygotowanie przez lekarzy klinicyстів i współpracujących z nimi dietetyków spersonalizowanych zaleceń dietetycznych, stanie się rzeczywiście realne.

*Słowa kluczowe:* nutrigenetyka, nutrigenomika, ekspresja genu, choroby przewlekłe, dieta spersonalizowana.

The primary goal of nutrigenetics is to study the interaction of genes with nutrients in order to have a therapeutic effect on the body. Nutrigenetics is based on the study of individual genetic variability, and more specifically polymorphisms crucial for the metabolism of genes that are responsible for the body's response to the active component of the diet. Intensive nutrigenetic research has brought in-depth knowledge of gene polymorphisms responsible for the incidence of various types of cancer, obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases (CVD), i.e. a whole range of civilization diseases. For each of these diseases, active dietary components have been found that potentially have a protective or activating effect on gene expression. An example is the protective effect of green tea polyphenols to prevent breast cancer in women with ACE gene polymorphism. However, knowledge about the active ingredients of the diet and their influence on gene expression must be repeatedly verified before it is used to prepare personalized dietary recommendations. Treatment of lactose intolerance and celiac disease is an example of how important it is to properly recognize the active component of the diet, because in these diseases, the elimination of lactose or gluten from the diet brings almost complete regression of disease symptoms. Research in the field of nutrigenetics and nutrigenomics is carried out with increasing intensity. This is favored by the development of new related scientific fields: transcriptomics, proteomics and bioinformatics. Thanks to this, the popularity of genetic tests may increase, thanks to which the preparation of personalized dietary recommendations by clinicians and dietitians cooperating with them will actually become real.

*Keywords:* nutrigenetics, nutrigenomics, gene expression, chronic diseases, personalized diet.

## Wstęp

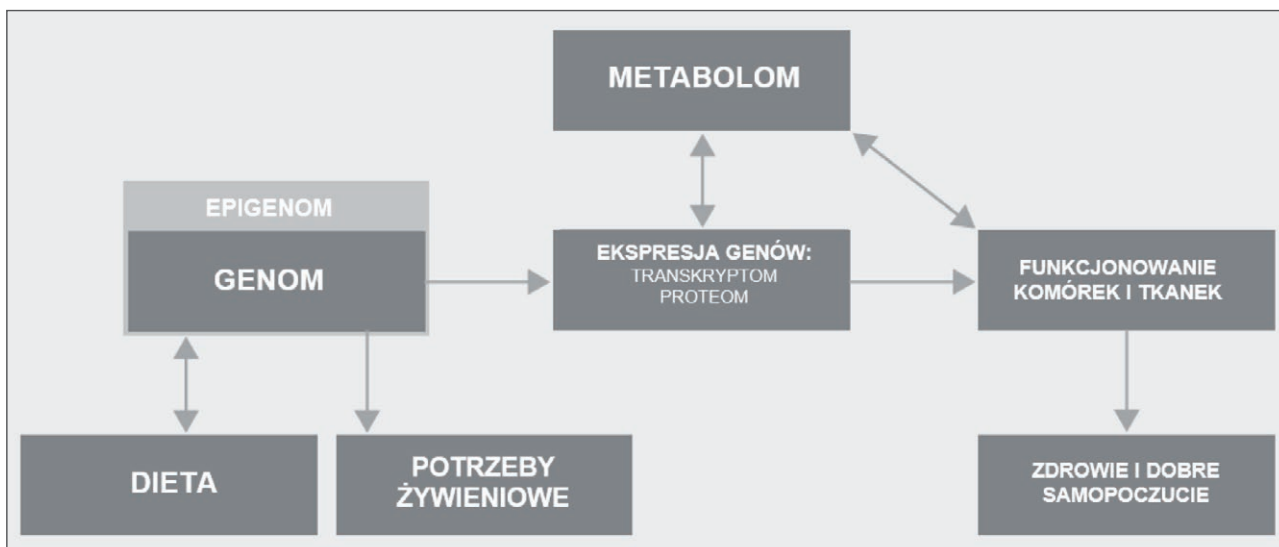
Odżywianie w przemożny sposób wpływa na zdrowie człowieka. Za francuskim znawcą kuchni Jeanem Anthelme Brillat-Savarinem można powiedzieć, że „jesteśmy tym co jemy”. Współcześnie to powiedzenie, rozumiane jest coraz częściej w kontekście genetycznym, dzięki szybkiemu rozwojowi dwóch zbliżonych dziedzin genetyki: osobniczej nutrigenetyki i populacyjnej nutrigenomiki. Leczenie żywieniowe nie jest niczym nowym i można wywieść je od czasów antycznych. W czasach współczesnych ma także mocne podstawy naukowe, jednak dopiero rozwój w ostatnich dziesięcioleciach farmakogenetyki / farmakogenomiki oraz nutrigenetyki / nutrigenomiki pozwolił na zrozumienie międzyosobniczych i międzypopulacyjnych różnic w reagowaniu na terapię farmaceutyczną i żywieniową. Nowoczesna dietetyka operująca leczeniem żywieniowym dostała narzędzia, terapeutycznego wpływania na genom, jakich dotąd nie miała. Rozdźwięk pomiędzy gwałtownym rozwojem industrialnym a naszym starym paleolitycznym profilem genetycznym – myśliwego-zbieracza przynosi szerzenie się ogólnoswiatowych pandemii chorób dietozależnych jak otyłości i cukrzyca [5, 10]. Choroby te oraz wiele innych chorób cywilizacyjnych, takich jak nowotwory, nutrigenetyka potrafi powiązać z czynnikami genetycznymi i dietetycznymi. Liczne badania dotyczące niestabilności DNA, nieprawidłowej metylacji DNA, prowadzące do mutacji nowotworowych, wskazują, że przyczyną tych zmian może być nieprawidłowa dieta. Celem tej pracy jest przybliżenie podstawowej wiedzy na temat istotnej roli genów związanych z odżywianiem, w różnych stanach chorobowych oraz przedstawienie charakterystyki nutrigenetyki jako dziedziny wiedzy, która w istotny sposób ukazuje związki między żywieniem a ekspresją genów.

## Cele i zadania nutrigenetyki

Nutrigenetyka to dział genetyki badający różnice i predyspozycje genetyczne wpływające na osobniczą wrażliwość na dietę i jej składniki. Powiązanie pomiędzy stanem zdrowia i dietą znane jest od dawna. Hipokrates w 400 roku p.n.e. mawiał: „Niech pożywienie będzie lekarstwem, a lekarstwo pożywieniem”. Wiadomo również, że ludzie różnią się pod względem zapotrzebowania na określone składniki odżywcze. Odżywianie może przyczyniać się do patogenezы wielu chorób, bezpośrednio lub pośrednio. Składniki odżywcze i pokarmy zwykle oddziałują łagodnie z genami, ale czasem interakcja ta może mieć fatalne skutki. Obecnie kluczowym problemem stało się zrozumienie mechanizmu interakcji pomiędzy składnikami odżywczymi i genami na poziomie molekularnym. Badania asocjacyjne całego genomu (GWAS) odkrywają warianty genetyczne przyczyniające się do występowania złożonych chorób. Wciąż brakuje pełnych informacji o składnikach odżywczych, które są niezbędne do opracowania porad dietetycznych dotyczących zapobiegania chorobom i stosowania skutecznej terapii [15]. Prowadzone badania dostarczają jednak coraz dokładniejszych danych na temat mechanizmów interakcji pomiędzy składnikami odżywczymi i genami, co prowadzi do przygotowania spersonalizowanych diet, użytecznych zarówno w okresie zdrowia jak i choroby. Diagnoza określająca genetyczne podłoże chorób staje się coraz bardziej pewna i obiektywna, co daje nowe możliwości poprawy stanu zdrowia publicznego. Zrozumienie wzajemnych powiązań między genami, produktami genowymi i nawykami żywieniowymi ma zasadnicze znaczenie dla zidentyfikowania ludzi i ich genotypów, którzy skorzystają najczęściej lub odwrotnie, będą narażeni na ryzyko pogorszenia stanu zdrowia, po zastosowaniu różnych strategii nutrigenetycznych. Odkrywanie

wielu wzorców nutrigenomicznych, proteomicznych i metabolomicznych, które powstają w wyniku spożycia żywności lub jej bioaktywnych składników, nie będzie proste, ale prawdopodobnie zapewni indywidualne podejście do diety i zdrowia [24]. Zastosowanie nowych i innowacyjnych technologii, takich jak mikromacierze, interferencja RNA i nanotechnologie, wyjaśni działanie określonych bioaktywnych składników żywności na poziomie molekularnym oraz ich prozdrowotny wpływ na poszczególne fenotypy. Do pełnego zrozumienia interakcji pomiędzy składnikami żywności i ekspresją genów, potrzebne są dodatkowe badania w zakresie nutrigenetyki. Specjaliści ds. dietetyki są zobowiązani do uznania faktu, że reakcja danej osoby na interwencję dietetyczną będzie zależeć od polimorfizmu genetycznego jej wybranych genów. Dane te, jeśli tylko uda się zebrać, będą mogły być wykorzystane do zapobiegania chorobom, jak i promowania ludzkiego zdrowia (Ryc. 1).

Obecne żywieniowe i genetyczne metody epidemiologiczne opisują wiele „czynników ryzyka” na podstawie badań populacyjnych. Czynniki ryzyka należy rozumieć jako szacunkowe dane statystyczne opisujące zwiększenie prawdopodobieństwa występowania określonych chorób w zróżnicowanej genetycznie populacji. Ich rozpoznanie pozwala, w powiązaniu z odpowiednio dobraną dietą, znajomością stylu życia i wzorców żywieniowych na zmniejszenie częstotliwości występowania chorób. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia danej choroby jest najprostsze w przypadku stwierdzenia braku wadliwego wariantu genu [11]. Opracowanie indywidualnych czynników ryzyka w świetle różnorodności genetycznej populacji ludzkiej, złożoności żywności, kultury i stylu życia oraz różnorodności procesów metabolicznych prowadzących do zdrowia lub choroby jest znaczącym wyzwaniem przy personalizacji porad



Ryc. 1. Model interakcji między odżywianiem, genomem i zdrowiem [3].

dietetycznych dla osób zdrowych lub z chorobami przewlekłymi.

Wykorzystanie informacji genomowej wraz z szeroko rozpowszechnionymi technologiami pozwala na zdobycie nowej wiedzy, mającej na celu lepsze zrozumienie interakcji między genami i substancjami odżywczymi w zależności od genotypu, a ostatecznym celem jest opracowanie spersonalizowanych strategii żywienia dla optymalnego zdrowia i zapobiegania chorobom. Istnieją trzy główne czynniki, które stanowią podstawę nutrigenetyki jako znaczącej dziedziny genetyki. Po pierwsze, w ludzkim genomie występuje duża różnorodność genetyczna w obrębie grup etnicznych, co wpływa na biodostępność i metabolizm składników odżywczych [7]. Po drugie, ludzie różnią się znacznie pod względem dostępności żywności i preferencji żywieniowych oraz możliwości wyboru w zależności od różnic kulturowych, ekonomicznych, geograficznych i różnic w postrzeganiu smaku. Po trzecie, badania na zwierzętach laboratoryjnych wskazują, że przekarmienie dietą wysokotłuszczową (odpowiednikiem ludzkiej „western diet”) wywołuje u nich stres metaboliczny, a następnie insulinooporność i zespół metaboliczny.

Przyczyną tych zmian, adekwatnych do tych, jakie spotykamy u współczesnych bogatych społeczeństw zachodnich, jest naruszenie plastyczności fenotypowej i uruchomienie mechanizmów epigenetycznych: dziedzicznych, somatycznych stanów ekspresji genów, idących w niewłaściwym kierunku – różnych zespołów chorobowych [20].

Z definicji żywność funkcjonalna przynosi korzyści zdrowotne, nawet jeśli pominie się efekt działania zawartych w niej składników odżywczych. Pomimo to wyraźny efekt prozdrowotny tego rodzaju żywności został udowodniony dla stosunkowo nielicznych produktów, co wynika z odmiennych reakcji na ten sam produkt żywieniowy u różnych ludzi. Biochemia żywieniowa wyjaśnia, w jaki sposób polimorfizmy genów odpowiedzialnych za wchłanianie, transport oraz metabolizm niezbędnych składników odżywczych, takich jak wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3, wpływają na skuteczność danego składnika odżywczego. Żywność funkcjonalna zawiera związki bioaktywne, wykazujące interakcje z polimorfizmami genetycznymi, jak np. występujący w zielonej herbacie galusan epigallokatechiny (EGCG), będący sil-

nym przeciwutleniaczem. Pomimo to, w danej populacji będą istnieć osoby, których genotyp wyklucza czerpanie znaczących korzyści ze zwiększonego spożycia żywności funkcjonalnej, a nawet dla niewielkiej części populacji spożycie danego rodzaju takiej żywności będzie niekorzystne. Szybko rozwijająca się genomika często nie bierze pod uwagę negatywnych interakcji pomiędzy dietą a środowiskiem. Poszukiwanie coraz to większej ilości składników żywności funkcjonalnej, musi bowiem skutkować zwiększoną eksploatacją środowiska. Skutki wzmożonej produkcji żywności funkcjonalnej mogą być podobne do tych, które przyniosła udana zielona rewolucja z lat 60-tych ubiegłego stulecia. Głód, jako zjawisko ogólnoświatowe, udało się zlikwidować, jednak koszty ekologiczne były olbrzymie. Pomimo wymienionych wcześniej problemów i zastrzeżeń prowadzone na dużą skalę badania asocjacyjne całego genomu zapewniają niespotykane dotąd zrozumienie genetycznych podstaw zdrowia i chorób przewlekłych [15].

Wartości referencyjne zalecanego dziennego spożycia (RDA<sup>1</sup>) lub bezpieczne górne limity dziennego spożycia (ADI<sup>2</sup>), są zaprojektowane dla całej

<sup>1</sup> RDA - recommended daily allowance;

<sup>2</sup> ADI - acceptable daily intake

populacji i opierają się na zróżnicowanej osobniczo aktywności metabolicznej, nie są natomiast zoptymalizowane dla subpopulacji, które mogą różnić się krytycznie pod względem aktywności białek enzymatycznych, wymagających określonego mikroelementu jako kofaktora. Ostatecznym celem jest dopasowanie kombinacji spożycia składników odżywczych do aktualnego stanu genomu, aby procesy metaboliczne w komórkach organizmu przebiegały w stanie homeostazy (Ryc. 2). Uszkodzenie DNA na poziomie sekwencji zasad, epigenomu i chromosomu jest podstawową przyczyną chorób rozwojowych i zwyrodnieniowych. Wiele mikroskładników odżywczych wchodzi w rozmaite integracje z genomem, ich niedobór może skutkować jego niestabilnością. Wyzwaniem dla nutrigenetyki jest stworzenie odpowiedniej ilości testów genetycznych, spełniających funkcje biomarkerów wykrywających niestabilność genomu, wiążących ją jednocześnie z określonymi niedoborami żywieniowymi. Test jąderkowy (MN) jest przykładem takiego testu [14].

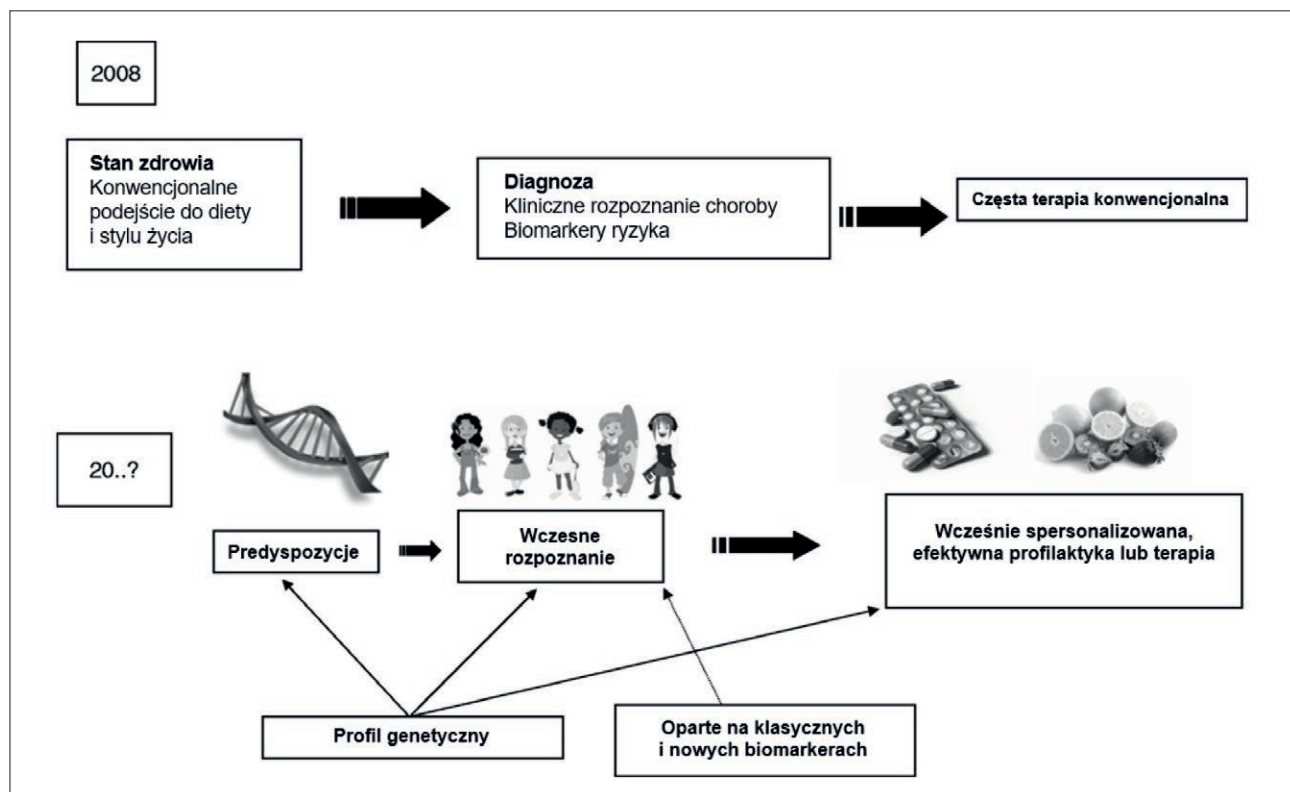
### Podstawowe założenia nutrigenetyki

- Odżywianie może wywierać wpływ na stan zdrowia poprzez bezpośredni wpływ na ekspresję genów odpowiedzialnych za syntezę białek enzymatycznych obsługujących najważniejsze dla organizmu szlaki metaboliczne, pośrednio wpływa również na występowanie mutacji zakłócających zazwyczaj proces transkrypcji.

- Skutki zdrowotne składników odżywczych i ich kombinacji, zależą od odziedziczonego polimorfizmu genetycznego, które wywołuje różnice międzyosobnicze w ich wchłanianiu, wpływając na funkcjonowanie wszystkich układów enzymatycznych w organizmie.

- Najlepsze wyniki w utrzymaniu lub polepszeniu stanu zdrowia można osiągnąć, jeśli wymagania żywieniowe zostaną dostosowane indywidualnie do danej osoby, pod warunkiem poznania polimorfizmu genetycznego wybranych genów tej osoby oraz jej preferencji żywieniowych [28].

Ważne jest rozróżnianie terminów nutrigenetyka i nutrigenomika, ponieważ chociaż są one ze sobą ściśle powiązane, nie są synonimiczne. Badania i problemy nutrigenetyki skupiają się na osobniku, natomiast spektrum badań nutrigenomiki obejmuje populacje i środowisko. Żyjemy w epoce, w której ustalenie pełnej sekwencji genów ludzkiego genomu stało się faktem. Przyszła kolej na ustalenie polimorfizmów wybranych genów, w celu dostarczania informacji o szerokim spektrum krytycznych mutacji w kluczowych genach zaangażowanych w metabolizm składników odżywczych i szlaki wymagające mikroelementów jako kofaktorów. W ciągu ostatnich kilku lat podjęto wiele wysiłków nad skatalogowaniem ludzkiej zmienności genetycznej i porównania jej z różnicami fenotypowymi. Postęp technologiczny, taki jak umiejętność wykrywania rzadkich genomowych wariantów strukturalnych (SV), oraz jasne zrozumienie wyzwań związanych z łączeniem tych wariantów z fenotypem, będą miały zasadnicze znaczenie dla przyszłego postępu. Płeć genetyczna



Ryc. 1. Wykorzystanie genetyki, nutrigenetyki i farmakogenetyki w utrzymaniu zdrowia i leczeniu chorób [30].

różni się pod względem zapotrzebowania na mikroskładniki odżywcze niezbędne do utrzymania stanu homeostazy organizmu. Choć kobiety i mężczyźni mają zbliżoną informację genetyczną różnią się wyraźnie ekspresją genów oraz wykazują zróżnicowaną podatność na choroby, pomijając nawet oczywiste różnice w etiopatogenezie typowych chorób sprzężonych z płcią. Różnice te są na tyle istotne, że płęć na równi z polimorfizmem genów i wpływami środowiska uwzględnia się w badaniach nad szacowaniem ryzyka występowania powszechnych obecnie chorób cywilizacyjnych, takich jak miażdżyca, cukrzyca czy otyłość. Wyniki badań nad metabolizmem lipidów i otyłością wskazują, że wzajemne oddziaływanie genów, płci i czynników środowiskowych moduluje podatność na choroby. Badania potwierdzają pogląd, że różnice w patogenie i umieralności na daną chorobę związane z płcią mogą częściowo wynikać z czynników genetycznych i ich zróżnicowanej reakcji na środowisko. Nowa wiedza uzyskana dzięki dokładniejszemu i pełnemu wyjaśnieniu etiologii chorób cywilizacyjnych zaowocuje zwiększoną zdolnością do zapewniania skutecznych spersonalizowanych zaleceń behawioralnych w celu zapobiegania chorobom przewlekłym. Kluczowym wyzwaniem jest ustalenie, czy możliwe jest znaczące wykorzystanie tych informacji w celu zapewnienia wiarygodnych i przewidywalnych, spersonalizowanych zaleceń dietetycznych dla uzyskania określonych efektów zdrowotnych [1, 18].

Istnieje wzajemny związek między żywieniem, a ludzkim genomem, może to mieć wpływ na stan zdrowia i podatność na choroby. Genotyp osobnika może określać preferencje żywieniowe, odpowiedź metaboliczną i podatność na choroby dietozależne lub pokrewne zaburzenia zdrowotne. Składniki odżywcze regulują czynniki transkrypcyjne, które modyfikują ekspresję genów, w konsekwencji dostosowując odpowiedzi metaboliczne

na poziomie molekularnym [31]. Oddziaływanie między odżywianiem a ludzkim genomem, doprowadziły do uściślenia definicji nutrigenetyki. Wyniki licznych badań z zakresu nutrigenetyki wskazują, że możliwe jest precyzyjne określenie: zmian genetycznych zwieszających ryzyko chorób u poszczególnych osób, dziennego zapotrzebowania na składniki odżywcze, komórkowej reakcji metabolicznej oraz zachowania organizmu wobec bioaktywnych składników diety lub zastosowanej terapii żywieniowej [19].

#### Zasady genomiki żywieniowej.

- Dieta jest uważana za kluczowy czynnik predysponujący do wystąpienia wielu chorób u niektórych osób w określonych warunkach.

- Aktywne składniki diety modyfikują działanie czynników transkrypcyjnych wpływając na ekspresję genów i częstość mutacji.

- Zróżnicowanie genotypu między osobnikami może wyjaśniać równowagę między zdrowiem a chorobą.

- Czynniki dietetyczne wpływające na ekspresję genów i procesów epigenetycznych mogą odgrywać ważną rolę w zaistnieniu przebiegu chorób przewlekłych [28].

Gen reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) jest gruntownie zbadanym przykładem interakcji dieta-gen. Enzym MTHFR bierze udział w metabolizmie folianów, metioniny i homocysteiny. Określony polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP), np. 677C>T, 1793G>A, w genie MTHFR jest związany z podwyższonym poziomem homocysteiny we krwi. Zwiększony poziom tego aminokwasu skutkuje zwiększonym ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych, poronień nawracających oraz zwiększoną predyspozycją do raka jelita grubego, szczególnie jeśli towarzyszy temu wyraźny niedobór kwasu foliowego w diecie. Niekorzystne oddziaływanie różnych polimorfizmów

w genie MTHFR może być jednak w tym przypadku korygowane dietą, poprzez suplementację kwasem foliowym, witaminą B6 i B12. Niektóre z opisywanych polimorfizmów mogą również oddziaływać prozdrowotnie. Przeprowadzone badania epidemiologiczne wykazały bowiem, że osoby homozygotyczne pod względem polimorfizmu C677T, tj. posiadające genotyp TT, mogą być lepiej chronione przed rakiem jelita grubego i ostrą białaczką limfocytową w porównaniu z osobami z genotypem CC typu dzikiego [14].

Procesy epigenetyczne mają silny wpływ na prawidłowy wzrost i rozwój organizmu, a ich modyfikacje i deregulacje obserwuje się np. w chorobach nowotworowych. Dieta sama lub w wyniku interakcji z innymi czynnikami środowiskowymi może powodować zmiany epigenetyczne, które mogą włączać lub wyłączać niektóre geny. Dla przykładu, stres środowiskowy w okresie prenatalnym i poporodowym może być powiązany ze zwiększeniem podatności na określone choroby w późniejszym okresie życia, poprzez zmianę znaczników epigenetycznych. Epigenom, który jest potencjalnie dziedziczny i może być modyfikowany poprzez dietę, jest zbiorem wzorców metylacji DNA [18]. Wiele badań w dziedzinie epigenetyki koncentrowało się na dziedzicznej zmienności DNA, a w konsekwencji na wytwarzaniu białka, na tym jak DNA i białka histonowe chromatyny są ze sobą powiązane oraz jaka jest przyczyna zmian w strukturze chromatyny z zachowaniem sekwencji nukleotydowej. Obecnie wiadomo, że zmiana ekspresji genów zachodzi częściej na skutek modyfikacji epigenetycznych, u podstaw których leży metylacja DNA, acetylacja histonów czy wyciszenie genów poprzez miRNA i siRNA, niż ze względu na zmianę sekwencji nukleotydów [11, 18].

Składniki odżywcze mogą być przyczyną zmian epigenetycznych, modyfikujących wewnątrzkomórkowe szlaki

sygnałowe. Wyniki badań wykazały, że ograniczenia żywieniowe podczas ciąży mogą prowadzić do zwiększenia częstości predyspozycji do zaburzeń metabolicznych u potomstwa. Czas niedożywienia matki, zwłaszcza w pierwszym tryestrze ciąży, zwiększa podatność na występowanie zmian chorobowych u jej potomstwa, po wejściu w okres wczesnej dorosłości. Podczas rozwoju embrionalnego istnieje zatem krytyczny okres, w którym zachowania dietetyczne mogą stymulować i prowadzić do zmian epigenetycznych. Modyfikacje epigenetyczne mogą być przenoszone na potomstwo. Zmiany epigenetyczne mogą odgrywać ważną rolę podczas rozwoju i patogenezы różnych chorób, przy czym największy nacisk kładzie się na rozszyfrowanie tych procesów w patogenezie raka. W wielu badaniach udowodniono, że geny odpowiedzialne za regulację cyklu komórkowego, naprawę DNA są tłumione w wyniku modyfikacji epigenetycznych. Dowiedziono, że na wzorce metylacji DNA wpływa spożycie wielu składników żywności, takich jak witamina A i cynk, jak również pozornie nieistotne składniki diety. Wykazano, że diety z niedoborem grup metylowych mogą prowadzić do wyraźnej zmiany we wzorach metylacji, obserwowanych w procesie transformacji normalnych komórek w komórki rakowe [11].

### **Wybrane metody stosowane w nutrigenetyce**

Zdolność diety do wpływania na przepływ informacji genetycznej można zaobserwować na wielu polach. Postępy w genomice, transkryptomice, proteomice i metabolomice umożliwiły szybsze i wszechstronne zrozumienie wpływu związków bioaktywnych na zdrowie ludzi. Dietetyczne związki bioaktywne można badać pod kątem ich potencjalnych właściwości prozdrowotnych, stosując różne metody hodowli komórek *in vitro* oraz badań na zwierzętach lub ludziach. Każde

podejście eksperymentalne ma zarówno swoje zalety, jak i ograniczenia. Połączenie badań hodowli tkankowych, badań klinicznych i epidemiologicznych jest niezbędne do zrozumienia roli określonych składników odżywczych i bioaktywnych środków spożywczych, w utrzymaniu zdrowia. W badaniach na ludziach należy wziąć pod uwagę różne technologie, obok danych zebranych na temat czynników odżywczych, stylu życia, klinicznych, fizjologicznych, demograficznych i środowiskowych. Rośnie zainteresowanie zrozumieniem roli mikroflory jelitowej i interakcji między mikrobiomem, a genomem gospodarza, co podnosi złożoność gromadzonych danych, a także komplikuje ich analizę. Do zarządzania i interpretacji dużych i złożonych zestawów danych, używa się metod obliczeniowych wypracowanych przez szybko rozwijającą się bioinformatykę [25].

Biologiczne działanie składników odżywczych i bioaktywnych środków spożywczych zależy od szeregu procesów fizjologicznych, w tym wchłaniania, transportu, biotransformacji, wychwytu, wiązania, przechowywania i wydalania oraz mechanizmów komórkowych, takich jak wiązanie z receptorami jądrowymi lub regulacja czynników transkrypcyjnych. Każdy z tych procesów może obejmować kilka genów, ze wspólnymi polimorfizmami, które mogłyby zmienić ich funkcję i ostatecznie odpowiedź fizjologiczną na związek dietetyczny. W badaniach interakcji dieta-gen bada się również, w jaki sposób geny wpływają na preferencje żywieniowe, wpływając na szlaki homeostatyczne sensorów. Reprezentatywnym przykładem mogą być badania nutrigenomiczne nad postrzeganiem smaku. Na podstawie badań populacyjnych, obejmujących różne grupy etniczne, przeanalizowano polimorfizmy genu odczuwania smaku gorzkiego, z rodziny TAS2R. Uczestników badań podzielono na super degustatorów, degustatorów oraz osoby nie mające wyrafinowanego

smaku, nie wykazujące przy tym żadnych zaburzeń doznań smakowych. Okazuje się super-degustatorzy i degustatorzy, intensywnie odczuwający smak gorzki, unikają gorzkich pokarmów, w tym warzyw, zawierających cenne związki o charakterze antyoksydantów jak: polifenole, metyloksantyny, izoflawony, flawonoidy. Przejawiają za to skłonność do pokarmów słodkich i tłustych oraz do spożywania produktów maskujących smak gorzki: soli i cukru. Wnioski z tych badań idą w kierunku poszukiwania nowoczesnych blokerów gorzkiego smaku, których spożycie nie podnosi ryzyka zachorowań na cukrzycę czy choroby układu krążenia [12, 17].

Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP) są najczęściej występującą formą zmienności sekwencji w genomie ludzkim. Powtórzenia nukleotydów są innymi rodzajami zmian, które mogą również modyfikować reakcję osoby na dietę. Polimorfizmy genetyczne zwykle występują u co najmniej 1% populacji, chociaż typowe polimorfizmy mogą występować nawet u 40–50% populacji, mogą nie przynosić żadnych zmian fenotypu lub mieć znaczący wpływ na strukturę lub funkcję produktu genowego. Do identyfikacji wariantów genetycznych, które modyfikują wpływ czynników dietetycznych lub wpływają na preferencje żywieniowe, można zastosować zróżnicowane podejście eksperymentalne. Najczęściej wybiera się pojedynczy gen o znanej lub przypuszczalnej funkcji, a następnie poszukuje się jego wszystkich polimorfizmów SNP, którym przypisuje się efekty fenotypowe. Ostatnio stosuje się coraz częściej asocjacyjne skany całego genomu (GWAS), co pozwala na identyfikację nieznanych wcześniej wariantów genetycznych, które mogłyby zmodyfikować odpowiedź na dietę. Zrozumienie genetycznych podstaw indywidualnej zmienności w odpowiedzi na bioaktywne składniki pokarmowe, zapewni dokładniejszy pomiar narażenia docelowych

tkanek na te związki i ich metabolity oraz umożliwi lepsze zrozumienie wpływu na zdrowie ludzi i ryzyko chorób. Zidentyfikowanie odpowiednich interakcji genów z dietą przyniesie korzyści nie tylko osobom poszukującym spersonalizowanych porad dietetycznych [32].

Wiele badań wyraźnie pokazuje, że składniki odżywcze zmieniają ekspresję informacji genetycznej na poziomie regulacji genów, zmian struktury i funkcji białka. Dieta może wpływać na poziomy ekspresji genów, działając na czynniki transkrypcyjne lub powodując zmiany epigenetyczne, takie jak metylacja DNA. Globalne zmiany w profilach ekspresji genów mogą reprezentować „sygnatury” molekularne, które odzwierciedlają ekspozycję na określone składniki odżywcze. Metabolomika i proteomika są coraz częściej wykorzystywane do identyfikacji biomarkerów ekspozycji i do rozróżniania osób o różnych nawykach żywieniowych. Rodzaj generowanych informacji może pewnego dnia zostać włączony do istniejących biobanków, aby powiązać odżywianie z możliwym narażeniem na choroby. Pozostaje jednak szereg wyzwań związanych z przetwarzaniem próbek, a także interpretacją danych, które należy rozwiązać [19, 32].

Wśród projektów badań eksperymentalnych badania epidemiologiczne są szczególnie interesujące, ponieważ badają one skutki narażenia dietetycznego i wariantów genetycznych u znaczącej liczby ludzi. Ograniczenia żywieniowych badań epidemiologicznych obejmują niedokładności związane z szacowaniem spożycia składników odżywczych. Jednak nawet jeśli znane są dokładne poziomy przyjmowania, biologiczna „dawka” będzie się znacznie różnić u poszczególnych osób z powodu zmienności genetycznej wpływającej na wchłanianie, biotransformację, metabolizm, dystrybucję lub eliminację substancji odżywczej lub bioaktywnej żywności. Włączenie polimorfizmów genetycznych do epidemiologicznych

badania żywieniowych pomogło rozwiązać kilka ograniczeń związanych z takimi badaniami. Jeden z przykładów wykorzystania nutrigenomiki do wyjaśnienia roli określonych czynników żywieniowych pochodzi z badań nad kawą i chorobami serca. Chociaż kawa jest złożonym napojem zawierającym dużą liczbę związków bioaktywnych, jest przede wszystkim głównym źródłem kofeiny dla znacznej części ludzkości. Istnieją obawy, że kofeina może wywierać szkodliwy wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Stwierdzono, że nadmierne spożycie kawy zwiększa ryzyko zawału serca u osób mających wariant genu, który powoduje, że są one słabymi metabolizatorami (PM) kofeiny, ale nie podnosi takiego ryzyka u osób, które są szybkimi metabolizatorami (EM) kofeiny [7, 27].

Oprócz zapewnienia racjonalnej podstawy do udzielania spersonalizowanych porad dietetycznych, wiedza o zmienności genetycznej, może zostać wykorzystana do sporządzania zaleceń dietetycznych dla całych populacji czy grup etnicznych. Coraz lepsze poznanie wariantów genów genomu ludzkiego, wzbudza zainteresowanie praktyków zajmujących się medycyną spersonalizowaną, tym bardziej potwierdzanie wyników badań nutrigenetycznych musi pozostać priorytetem, zanim spersonalizowane odżywianie będzie można uznać za w pełni obiektywne i wartościowe podejście do poprawy zdrowia [19].

### **Leczenie żywieniowe w chorobach nowotworowych**

Choroby nowotworowe stanowią jeden z najważniejszych problemów przed którymi stoi współczesna medycyna. Chorzy na nowotwory, zwłaszcza przewodu pokarmowego, wykazują wyraźne cechy niedożywienia. Zadaniem nowoczesnej diety jest odpowiednie przygotowanie pacjenta do forsownej terapii antynowotworowej, jak radioterapia

i chemioterapia. W przygotowaniu odpowiedniej diety dla pacjentów z chorobą nowotworową trzeba zachować najwyższą ostrożność, aby likwidując niedobory składników aktywnych, całkowicie wyeliminować z diety składniki szkodliwe. Szacuje się, że w spożywanej przez ludzi żywności występuje około 25 000 różnych składników bioaktywnych. Jednocześnie ponad 500 z nich jest potencjalnymi czynnikami rakotwórczymi. Spośród ochronnie i stabilizująco działających na genom ludzki związków aktywnych, najważniejszymi są niektóre witaminy: C, D, E, B2, B6, B12, ponadto kwas foliowy, niacyna i niektóre pierwiastki: Zn, Fe, Mg, Mn [35]. Jak ważna jest ich suplementacja, w przypadku stwierdzonych u pacjenta z chorobą nowotworową niedoborów, świadczą wyniki porównawczych badań eksperymentalnych. I tak obserwowane uszkodzenia chromosomalne w hodowli limfocytów ludzkich spowodowane zmniejszeniem stężenia kwasu foliowego ze 120 do 12 nmol/l są równoważne uszkodzeniom wywołanym przez silną ekspozycję na promieniowanie jonizujące w dawce 0,2 Gy. Uważa się zatem, że dieta oprócz składników stabilizujących, może zawierać także substancje rakotwórcze i mutageny mogące modulować ryzyko rozwoju raka, szczególnie u osób wrażliwych genetycznie. Bioaktywne składniki żywności mogą pochodzić z różnych źródeł, takich jak rośliny, zwierzęta, minerały. Można je klasyfikować na podstawie interakcji ze specyficznymi polimorfizmami genetycznymi [14]. Bioaktywne składniki wpływają na utrzymanie normalnej aktywności komórkowej, niektóre z nich mogą jednak przyczyniać się do kancerogenezy. Jest wiele danych wskazujących, że bardzo liczne pokarmy uruchamiają enzymy I i II fazy biotransformacji ksenobiotyków, substancji mających negatywny wpływ na metabolizm, mogących wywoływać nowotworzenie. Szlaki metaboliczne biotransformacji ksenobiotyków chronią

organizm przed rakiem. Modyfikacja metabolizmu czynników rakotwórczych jest jednym z głównych możliwych mechanizmów, dzięki którym składniki żywności mogą zminimalizować ryzyko raka. Ekspresja genów metabolizmu ksenobiotycznego fazy I, których białkowe produkty zwykle dezaktywują większość czynników rakotwórczych, włączana jest przez receptory jądrowe wykrywające ksenobiotyki, takie jak AhR, PXR i RXR. Następnie enzymy fazy II katalizują dalszą degradację tych czynników w reakcjach utlenienia, redukcji, hydrolizy, sprzęgania z metabolitami ustrojowymi i metylacji, tak aby mogły być wydalone z organizmu. Biotransformacja ksenobiotyków jest regulowana poprzez różne drogi sygnałowe na poziomie transkrypcji [21].

Odpowiedzi na związki dietetyczne, które odgrywają rolę w zapobieganiu rakowi, mogą być powiązane z różnorodnością cytochromu P450, liczne odmiany tej oksydazy kodowane przez specyficzne geny oznaczają się symbolem CYP. Odmiany izoenzymów CYP i odpowiadające im allele, których doliczono się już około 80, odpowiadają nie tylko za procesy degradacji związków prokancerogennych, ale za odpowiedź na leki w terapii antynowotworowej, jeżeli do choroby już dojdzie. Spożywanie czosnku wywołuje aktywację izoenzymu CYP2E1, nie wpływa natomiast na inne izoenzymy CYP. Ponadto polimorfizmy genetyczne w regionach regulacyjnych genów enzymów metabolizujących i białek transportujących, takich jak AhR i PXR, mogą wpływać na całkowitą odpowiedź na bioaktywne składniki żywności [21]. Komórki nowotworowe dzielą się w sposób nieograniczony, nie dotyczy ich kryzys telomerowy i odmienne od innych komórek organizmu nie przechodzą apoptozy. Niektóre składniki żywności mogą hamować progresję nowotworu, aktywując apoptozę komórek nowotworowych. Kluczowe punkty w cyklu komórkowym są regulowane przez różne kompleksy kinaz białkowych,

które składają się z cyklin i kinaz cyklicznych. Ponadto na te kluczowe punkty cyklu komórkowego wpływają kompleksowe składniki diety [12]. Udo- wodniono, że czynniki dietetyczne zarówno niezbędne jak i pozornie nieistotne, mogą korygować i modyfikować punkty kontrolne cyklu komórkowego, a tym samym odgrywać rolę w zmniejszeniu progresji i proliferacji guza. Różne związki pochodzenia roślinnego: apigenina (seler, pietruszka), kurkumina (ostrzyż długi), 3-galusan epigallokatechiny (zielona herbata), resweratrol (czerwone winogrona, orzeszki ziemne, morwa czarna, czarna porzeczka), genisteina (soja) i alliina (czosnek), mają istotny wpływ na cykl komórkowy. Niektóre ze zmian wywołanych przez te związki mogą być związane z potranslacyjną modyfikacją białek. Ta modyfikacja obejmuje przesunięcia w procesie fosforylacji głównych czynników regulacyjnych cyklu komórkowego. Inne składniki żywności mogą hamować rozwój zmian nowotworowych poprzez aktywację apoptozy. Apoptoza zachodzi przez dwa znane szlaki: wewnętrzny, za pośrednictwem mitochondriów oraz zewnętrzny. Składniki dietetyczne mogą wzmacniać lub tłumić mechanizm apoptozy poprzez wpływ na transkrypcję mRNA lub ekspresję i funkcję białek. Niektóre z tych bioaktywnych składników diety mogą również zwiększać apoptozę przez stymulowanie tworzenia wolnych rodników: reaktywnych form tlenu / azotu i ich syntezy w komórce [18].

Wchłanianie, metabolizm, dystrybucja tkankowa i wydalanie bioaktywnych składników żywności może wpływać na ilość składników, które docierają do miejsc docelowych, dlatego konieczne staje się wynalezienie nowych metod, które badających te zmienne oraz ich wpływ na poziomie komórkowym i molekularnym. Integracja ocen spożycia wraz z analizami stężeń bioaktywnych składników żywności lub ich metabolitów (profil metabolomiczny) w tkankach

i płynach ustrojowych pozwala zapewnić wgląd w indywidualną reakcję na żywność i możliwy przedłużony czas ekspozycji na dietę [14].

Poszczególni ludzie wykazują indywidualną podatność na kancerogenezę. Analiza polimorfizmów genów przyczynia się do wyjaśnienia osobniczej zmienności występowania ryzyka raka. Wskazują na to liczne badania porównawcze częstości występowania różnych form polimorficznych genów u pacjentów z rakiem, pacjentów z polimorfizmem tego samego genu oraz u zdrowych osób kontrolnych. Najczęściej badane są polimorfizmy wariantów genów modyfikujących biodostępność, metabolizm, powinowactwo i aktywność kilku wybranych składników dietetycznych. Ponadto bada się geny, które mają wpływ na inne mechanizmy rakowacenia, takie jak te zaangażowanie w replikację i naprawę DNA, a także produkcję hormonów płciowych. Geny biorące udział w kancerogenezie nazywane są genami kandydującymi lub genami podatności. Gen kandydujący jest zdefiniowany jako gen zlokalizowany w regionie chromosomu, który ma być zaangażowany w ekspresję w takiej chorobie. Gen kandydujący można również zidentyfikować na podstawie jego powiązania ze specyficznym fenotypem oraz analizy sprzężenia z określonym regionem genomu [16].

Biotransformacja i detoksykacja obcego związku lub czynnika rakotwórczego jest przeprowadzana przez ksenobiotyczne enzymy metabolizujące fazy I i fazy II. Istotą tego procesu jest przekształcenie toksycznych, nierozpuszczalnych w wodzie i trudnych do wydalania związków w związki rozpuszczalne w wodzie i łatwiejsze do wydalania. Odbywa się to przez sprzężenie produktu reakcji I fazy z nośnikiem, który ułatwia ich wydalanie z moczem lub żółcią. Polimorfizmy genów enzymów fazy I i II mogą zwiększać lub zmniejszać ryzyko raka, opierając się na specyficznej aktywności enzymatycznej,



która jest stymulowana lub hamowana przez substrat [21].

Gen reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) jest dobrze znanym przykładem interakcji gen-składnik odżywczy. W szczególności enzym ten jest wymagany do konwersji 5,10-metylenotetrahydrofolianu w cząsteczkę zwaną 5-metylotetrahydrofolianem. Reakcja ta występuje w wieloetapowym procesie, który przekształca homocysteinę w metioninę. MTHFR bierze udział w metabolizmie kwasu foliowego i utrzymaniu prawidłowego poziomu homocysteiny we krwi. Konkretny gen MTHFR SNP (C677T i A1298C) jest związany z podwyższonym poziomem homocysteiny we krwi nosicieli, szczególnie jeśli występuje niedobór kwasu foliowego w diecie. Osoby o niskiej aktywności enzymu MTHFR mogą wykazywać podwyższone poziomy homocysteiny, które łączy się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego, ostrej białaczki limfocytowej i potencjalnie upośledzonej zdolności do detoksykacji. Niedobory składników odżywczych: kwasu foliowego, witaminy B6 i B12 są związane z podwyższonym poziomem homocysteiny [14].

Procesy naprawcze DNA korygują endogenne i egzogenne uszkodzenia DNA. Geny odpowiedzialne za naprawę DNA chronią genom przed mutacjami. Na zdolność systemów naprawczych DNA mogą mieć wpływ polimorfizmy odpowiednich genów. Polimorfizmy te związane są ze zmianą aktywności enzymatycznej i zdolności produktu białkowego do wiązania się z białkiem lub jego receptorem. Dobrym przykładem jest proces naprawy pęknięć w nici DNA występujących na skutek promieniowania rentgenowskiego i czynników alkilujących, w którym uczestniczy białko naprawcze XRCC1. Samo białko XRCC1 nie posiada właściwości enzymatycznych, działa jako rusztowanie dla enzymów naprawczych: ligazy DNA III, polimerazy beta i polimerazy poli (ADP-rybozy),

które dokonują naprawy przez wycięcie wadliwie włączonej zasady, następnie następuje połączenie pękniętej nici. Trzy genetyczne polimorfizmy w regionie kodującym genu XRCC1 są zlokalizowane w kodonach 194 (od Arg do Trp), 280 (od Arg do His) i 399 (od Arg do Gln). Polimorfizmy te odpowiadają za zmiany sekwencji aminokwasowej, które mogą zmieniać funkcję białka XRCC1. Badania wykazały, że polimorfizmy w kodonach 194 i 399 XRCC1 są związane z wysokim ryzykiem rozwoju raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i gardła, szczególnie u osób palących tytoń i nadużywających alkoholu. Wymienione polimorfizmy wykazują korelację z występowaniem raka jelita grubego. Według innych doniesień wariant polimorficzny 399Gln wiąże się z niższym ryzykiem zachorowania na raka skóry. Etiologia i patogenezą raka opiera się na złożonym mechanizmie współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych. Zawarte w diecie substancje aktywne mogą zarówno chronić przed zachorowaniem raka jak przyczynić się do wystąpienia karcynogenezy. Istnieje wyraźna zmienność w rozwoju raka przy takiej samej suplementacji diety między poszczególnymi osobami. Można to wytłumaczyć wewnątrzpopulacyjną zmiennością genetyczną, tj. występowaniem polimorfizmów kluczowych genów odpowiedzialnych za procesy naprawcze DNA, odpowiedź na leki, czy za supresję nowotworów. Postęp badań z zakresu nutrigenetyki przynosi jednak coraz lepsze możliwości przeciwdziałania chorobom nowotworowym [12, 32].

### **Nutrigenetyka w leczeniu chorób przewlekłych**

Badania żywieniowe tradycyjnie koncentrowały się na założeniu, że wszystkie osoby mają zbliżone wymagania żywieniowe, chociaż dietetycy rozpoznają różne potrzeby dzieci w porównaniu potrzebami z dorosłych, czy różnice w wymaganiach

żywieniowych mężczyzn i kobiet. Wytyczne dietetyczne w większości krajów mają na celu zapobieganie chorobom niedoborowym. Są one zazwyczaj przedstawiane jako RDA i określają ilość składników odżywczych, które są potrzebne dziennie do zaspokojenia zapotrzebowania organizmu na energię i wszystkie składniki odżywcze niezbędne dla rozwoju i utrzymania stanu zdrowia. Wartość RDA jest okresowo aktualizowana, tendencje w ostatnich latach są takie, że wzrostowi zachorowań na choroby przewlekłe, związane z odżywianiem, towarzyszy wzrost wartości zalecanego RDA. Znaczącym postępowaniem w propagowaniu dobrych praktyk żywieniowych, było opracowanie internetowego narzędzia dietetycznego MyPyramid (obecnie zastąpionego przez MyPlate USDA), opracowanego przez Departament Rolnictwa USA, będącego rodzajem przewodnika żywieniowego, z którego mógł skorzystać każdy. Po wprowadzeniu do kalkulatora MyPyramid wieku, płci, wzrostu, wagi i poziomu aktywności fizycznej, można było uzyskać osobisty plan żywieniowy [14].

Impuls do projektowania zindywidualizowanych strategii żywienia wynika również z coraz większej liczby dowodów naukowych dokumentujących indywidualne potrzeby w odniesieniu do produktów medycznych, w zakresie zapobiegania, jak i leczenia choroby. Zagadnienia te są domeną farmakogenetyki. Koncepcja spersonalizowanej terapii już teraz zaznaczyła swoją obecność na rynku farmaceutycznym oraz w świadomości pacjentów [19]. W przypadku wielu leków zaleca się analizę wariantów genów metabolizmu leków z rodziny CYP oraz genów z innych rodzin, które wpływają na indywidualną odpowiedź na środek farmaceutyczny. Zebrane w ten sposób informacje można zastosować do doboru leku i optymalizacji dawki, co ma znaczący wpływ na skuteczność leczenia danej osoby. Dzieje się tak np. w przypadku dobierania skutecznej dawki leczniczej

znanego leku na raka piersi, tamoksyfen. Rosnące dążenie do indywidualizacji i optymalizacji towarów konsumpcyjnych oraz gotowość do zapłacenia za nie wyższej ceny oznacza, że rynek może być gotowy na przyjęcie spersonalizowanego żywienia w celu lepszego zapobiegania określonym schorzeniom [36].

Nietolerancja laktozy, jest powszechnie występującą dolegliwością, wykazującą charakterystyczne zróżnicowanie pod względem częstości występowania w różnych grupach etnicznych. Jest rozpowszechniona wśród mieszkańców Bliskiego Wschodu, Indii i Afryki. W Europie znacznie częściej dotyka mieszkańców południowej części kontynentu, rzadziej natomiast występuje u mieszkańców części północnej np. u Skandynawów. Jest spowodowana niską aktywnością lub nieobecnością laktazy jelitowej, co powoduje różne objawy, takie jak ból brzucha, wzdęcia i biegunka, po spożyciu laktozy [26]. W konsekwencji osoby z nietolerancją laktozy zmuszone są wykluczać mleko i produkty mleczne (bogate w laktozę) z diety, co może powodować brak wapnia w organizmie i ostatecznie zwiększać ryzyko wystąpienia osteoporozy w późniejszym wieku. Zespół złego wchłaniania laktozy (LM) to niepełna hydroliza laktozy z powodu niedoboru enzymu laktazy, która może wystąpić jako zaburzenie pierwotne lub wtórne. Pierwotna hipolaktazja typu dorosłego jest autosomalną recesywną chorobą wynikającą z fizjologicznego spadku aktywności laktazy. Do diagnozowania LM stosuje się różne metody. Wodorowy test oddechowy, w którym bada się obecność wodoru w oddechu, w określonych odstępach czasu po spożyciu roztworu laktozy, stanowi najbardziej niezawodną technikę. LM odpowiada za dobrze znane objawy dolegliwości brzusznych. Pomimo dysponowania dobrymi metodami diagnostycznymi rozpoznanie nietolerancji laktozy nie jest wcale proste. Wiele osób, które nie cierpią na LM,

diagnozuje się jako nietolerujące laktozy. Poza tym niektóre doniesienia wskazują, że osoby z nietolerancją laktozy mogą spożywać do 15 g laktozy bez objawów lub z niewielkimi objawami nietolerancji. Dlatego strategia terapeutyczna polega na zastosowaniu diety o ograniczonej zawartości laktozy, unikając niedogodności żywieniowej związanej ze zmniejszonym spożyciem wapnia i witamin. Dostępne są również różne opcje farmakologiczne, niestety nie ma wystarczających dowodów na skuteczność tych terapii. Konieczne są dalsze badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, aby wykazać skuteczność leczenia LM. Genetyczne polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP) (C>T-13910 i G>A-22018), znajdujące się powyżej genu laktazy, są silnie związane z nietolerancją laktozy w dorosłym wieku. Ze względu na złożoność i wrażliwość powszechnych metod diagnozy biochemicznej i histologicznej, włączenie badań genetycznych może znacznie poprawić wczesną diagnozę nietolerancji laktozy, umożliwiając wprowadzenie strategii żywieniowej łagodzącej objawy żołądkowo-jelitowe, równoległe z zapewnieniem odpowiedniej wartości RDA spożycia wapnia [14].

Celiakia (CD) jest sztandarowym przykładem działań profilaktycznych z zakresu dietetyki i nutrigenetyki, których wspólnym mianownikiem jest spersonalizowane odżywianie [23]. Ta wyniszczająca choroba wynika z niezdolności do tolerowania pokarmów zawierających gluten i prolaminy. Prowadzi to do poważnych objawów zapalnych, w tym zmian w kosmkach jelitowych, którym można jednak w znacznym stopniu zapobiec przez stosowanie ścisłego reżimu dietetycznego [23]. Celiakia to trwająca przez całe życie nietolerancja glutenu i prolaminy (gliadyny, hordeiny, sekaliny), występujących w ziarniakach pszenicy, jęczmienia i żyta, niektórzy pacjenci są również wrażliwi na aweninę z owsa. Choroba jest uwarunkowana

genetycznie, dotkniętych nią jest 10% krewnych pierwszego stopnia, występuje także u bliźniaków jednojajowych ze zgodnością 75%. 95% pacjentów z celiakią jest nosicielem dwugenowych haplotypów (HLA)-DRB1\*03 (HLA-DQ2 lub HLA-DRB\*04 DQ8) ludzkiego antygeny leukocytowego HLA. Charakterystyczne jest to, że błona śluzowa jelita czczego zostaje uszkodzona w wyniku odpowiedzi autoimmunologicznej, w której pośredniczą komórki limfocytów T. Odpowiedź immunologiczną wywołuje obecność 33-merowego fragmentu peptydu w gliadynie A2. Pacjenci z tym zaburzeniem mają podwyższony poziom przeciwciał skierowanych przeciwko endomysium i tkankowej transglutaminazie. Celiakia jest główną diagnozowaną nietolerancją pokarmową, występującą z częstością około 1: 100. Biopsja jelita cienkiego jest niezbędna do diagnozy i wykazuje charakterystyczny płaski wygląd jelita z zanikiem kosmków, przerostem krypt i naciekaniami nabłonka limfocytami w kryptach. Dieta bezglutenowa jest kluczem do skutecznego leczenia tej choroby, dokładniej konieczna jest całkowita eliminacja z diety produktów pszenicznych, żytnich i jęczmiennych. Ostry reżim dietetyczny u pacjentów z celiakią trwa całe życie, dlatego wiele alejek w spożywczym supermarkecie jest dla nich symbolicznie zamkniętych. Przestrzeganie diety dotyczy również pacjentów z niewielkimi lub okazjonalnymi objawami CD. Pozwala to wszystkim chorym na celiakię uniknąć powikłań długoterminowych, którymi są głównie osteoporoza i chłoniak jelita cienkiego. Jednak ryzyko tych powikłań znacznie zmniejsza się u pacjentów na pozostających na diecie bezglutenowej [23].

Otyłość jest kolejną chorobą, którą można skutecznie zwalczać stosując profilaktykę opartą na zdobyczach nutrigenetyki [4]. Dowodzą tego choćby badania na zwierzętach. Suplementacja diety homozygotycznych żółtych samicy myszy agouti (A<sup>vy</sup>) genisteiną, fitoestrogenem

nem z nasion soi doprowadziła do trwałej zmiany epigenomu u ich heterozygotycznego potomstwa ( $A^v/a$ ), skutkującej pożądanymi efektami plejotropowymi: zmniejszeniem ryzyka występowania otyłości, cukrzycy i nowotworów oraz zmianą barwy sierści z żółtej agouti w kierunku brązowej pseudoagouti, przez co osobniki potomne z pożądanymi zmianami były łatwo rozróżnialne [9] (Ryc. 3). Odpowiednia dieta i aktywność fizyczna ludzi, są od dawna uznawane za najlepsze panaceum na tę chorobę cywilizacyjną, jednak wsparcie leczenia o szczegółowe badania nutrigenomiczne przynosi nowe możliwości skutecznej terapii [26].

Badania genów i środowiska wykazują zmienność zapotrzebowania na składniki odżywcze w zależności od indywidualnych wariantów genów wpływających na metabolizm i transport składników odżywczych. W badaniach Arkadianosa i wsp. [2] sprawdzono, czy włączenie analizy zmienności genetycznej do przygotowania spersonalizowanej diety pacjenta może przyspieszyć odchudzanie i utrzymanie w długim okresie czasu obniżonej wagi ciała. U pacjentów, u których w historii choroby zapisano co najmniej dwukrotne niepowodzenie w odchudzaniu, przeprowadzono badania przesiewowe obejmujące 24 polimorfizmy w 19 genach zaangażowanych w metabolizm. Pacjentów podzielono na dwie grupy: nutrigenomiczną i kontrolą. Molekularne testy genetyczne wykonano tylko w grupie nutrigenomicznej i na tej podstawie zaprojektowano dla jej członków spersonalizowaną dietę odchudzającą oraz program aktywności fizycznej. Pacjentów z grupy kontrolnej leczono z otyłości w równie dbały i konsekwentny sposób, jednak bez personalizacji diety. W grupie kontrolnej i badawczej parametry wieku, płci, częstotliwości porad lekarskich i zanotowana podczas pierwszej wizyty klinicznej wielkość BMI, były porównywalne. Po zakończeniu badań



Ryc. 3. Suplementacja diety samic żółtych myszy agouti ( $A^v$ ) genisteiną, powoduje modyfikację epigenetyczną u ich heterozygotycznego potomstwa ( $A^v/a$ ), co z kolei przynosi zmniejszenie ryzyka występowania otyłości, cukrzycy i nowotworów oraz zmianę koloru sierści potomstwa w kierunku pseudoagouti, z żółtego na brązowe [9].

skuteczność zastosowanej w obu grupach terapii odchudzającej porównano następnie przy użyciu algorytmów statystycznych, biorąc pod uwagę dwa wskaźniki: zmniejszenie BMI oraz stężenie glukozy na czczo. Po 300 dniach obserwacji osoby z grupy nutrigenetycznej częściej zachowywały trwałą utratę masy ciała (73%) niż osoby z grupy kontrolnej (32%). Średnie zmniejszenie BMI w grupie nutrigenetycznej wyniosło  $1,93 \text{ kg/m}^2$  (mniej o 5,6%), w porównaniu z niewielkim średnim wzrostem BMI w grupie kontrolnej – o  $0,51 \text{ kg/m}^2$  (więcej o 2,2%). W grupie nutrigenomicznej, po 90 dniach trwania eksperymentu, u 57% (17/30) pacjentów, z początkowo przekroczonym poziomem glikemii na czczo  $> 100 \text{ mg/dl}$ , wystąpiło obniżenie glikemii do dozwolonego poziomu, w grupie kontrolnej ten sam efekt osiągnięto jedynie u 25% (4/16) pacjentów. W opisanych badaniach wykazano, że grupa otrzymująca spersonalizowane porady dietetyczne nie tylko osiągnęła lepsze wyniki w odchudzaniu, ale także utrzymała długookresową utratę masy ciała [2].

W starzejących się społeczeństwach krajów rozwiniętych utrata funkcji poznawczych oraz zaburzenia czynności ruchowych stają się coraz większym problemem społecznym. Pojawia się coraz więcej doniesień na temat roli określonych wariantów genów biorących udział w metabolizmie lipidów, które mogą przyspieszyć rozwój choroby Alzheimera i Parkinsona. Apolipoproteina E jest ważnym białkiem transportu lipidów, natomiast wariant polimorficzny genu kodującego apolipoproteinę w izoformie ApoE4 jest znaczącym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera, podczas gdy choroba Parkinsona jest częściowo spowodowana peroksydacją lipidów aktywowaną przez fosfolipazy. Istnieje silna potrzeba opracowania strategii zapobiegania chorobom neurodegeneracyjnym u osób z predyspozycjami genetycznymi. Jednak pomimo obiecujących wyników badań przeprowadzonych na transgenicznych gryzoniach, genetycznie podatnych na rozwój choroby Alzheimera lub Parkinsona, którym podawano przeciwdziałające tym chorobom składniki odżywcze, przełożenie tej wiedzy na zalecenia nutri-

genomiczne dotyczące ludzi jest na razie odległe w czasie [25, 28].

### **Nutrigenetyka w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym i metabolicznym**

Zmienność reakcji na dietę jest szczególnie widoczna w tych krajach, które mają duże segmenty populacji o różnym pochodzeniu etnicznym i które przeszły szybki rozwój społeczno-gospodarczy, takich jak Singapur. Zwiększenie średniej długości życia doprowadziło do przejścia epidemiologicznego, polegającego na tym, że śmiertelność z powodu infekcji i niedożywienia została w dużej mierze zastąpiona przewlekłymi chorobami niezakaźnymi, takimi jak choroby sercowo-naczyniowe i rak. Obecnie rak i choroba niedokrwienna serca stanowią 2 główne przyczyny zgonów [6]. Populacja Singapuru jest niejednorodna i obejmuje trzy główne grupy etniczne (Malezyjczyków, Chińczyków i Hindusów). Różne grupy etniczne żyją jednak w zintegrowanych społecznościach, pomimo że mieszkają w wielopiętrowych budynkach w całkowicie zurbanizowanym mieście-państwie. Stało się jasne, że przejście epidemiologiczne nie dotknęło jednakowo wszystkich grup etnicznych, szczególnie w odniesieniu do chorób metabolicznych i sercowo-naczyniowych. Jak zaobserwowano w kilku innych populacjach azjatyckich, występuje tam wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Częstotliwość zawału mięśnia sercowego u Hindusów jest trzykrotnie większa niż u Chińczyków, przy czym Malezyjczycy zajmują pod tym względem pośrednią pozycję. Poziomy czynników ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych również wykazują zróżnicowanie między grupami etnicznymi. Otyłość występuje najczęściej u Malezyjczyków. Natomiast Hindusów cechuje podwyższona oporność na insulinę, większa niż spotykana u Malezyjczyków i Chińczyków. Hindusi

wykazują również większą częstość występowania cukrzycy i najniższy poziom „dobrego” cholesterolu HDL, w porównaniu do Chińczyków i Malezyjczyków. Z kolei Malezyjczycy mają najwyższe wskaźniki nadciśnienia. Pochodzenie etniczne jest konstruktorem obejmującym zarówno różnice genetyczne, jak i kulturowe. Biorąc pod uwagę, że czynniki środowiskowe odgrywają ważną rolę w etiologii większości chorób przewlekłych, wydaje się mało prawdopodobne, aby różnice genetyczne leżały u podstaw różnic etnicznych w ich patogenezie [22]. Zmiany wzorców tych chorób następowały przez kilka dziesięcioleci i był to przypuszczalnie zbyt mały przedział czasowy, na spowodowanie zmian sekwencji nukleotydowych, w kodujących je genach. Jeśli w grę wchodzi tu jednak nowe warianty genetyczne, bardziej prawdopodobne jest, że przyczyniają się do podatności na choroby pod wpływem presji środowiskowej. Aby zilustrować wpływ współczesnego środowiska miejskiego, na podatność na choroby można przyrzeć się bliżej, powszechnie występującemu polimorfizmowi rs9939609 SNP, w obrębie pierwszego intronu genu FTO [13, 33]. Obecność tego wariantu genetycznego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem otyłości i cukrzycy typu 2. Przebadano przyjmowanie pokarmu u dzieci, które miały wariant tego genu i te, u których nie występował. Dzieci z polimorfizmem rs9939609 SNP oraz z praktycznie nieograniczonym dostępem do żywności spożywały więcej kalorii i były otyłe, w większym procencie niż dzieci bez tego polimorfizmu. Wysoka kaloryczność diety, wynikała w tym przypadku z wysokiej gęstości energetycznej spożywanej żywności a nie z jej dużej masy. Okazało się również, że efekt fenotypowy omawianego polimorfizmu SNP w genie FTO, może być modulowany przez aktywność fizyczną [29]. Podatność na otyłość wzrasta w środowisku miejskim, w którym żywność (szczególnie żywność

o wysokiej gęstości energetycznej) jest łatwo dostępna a aktywność fizyczna niska [8, 33]. Zbadano również związek między otyłością a opornością na insulinę. Insulinooporność może być zjawiskiem łączącym ze sobą kilka czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym otyłości, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. Otyłość jest silnie skorelowana z insulinoopornością i obie te przypadłości są kluczowym czynnikiem ryzyka chorób metabolicznych i sercowo-naczyniowych, obserwowanych w większości wysokorozwiniętych krajów świata [1, 6]. Oczywiście jest również, że występowanie otyłości nie wyjaśnia w pełni zmienności insulinooporności w populacjach ludzkich. Wzrost wskaźnika masy ciała BMI wyjaśnia jedynie niewielką część wariacji oporności na insulinę. Insulinooporność objawiająca się występowaniem wielu cech zespołu metabolicznego, może wystąpić przy braku otyłości i nadal wiązać się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych. W związku z tym zasadne wydaje się wysunięcie hipotezy, że drogi prowadzące do otyłości i insulinooporności mogą być różne. Jedną z tych dróg prowadzi osoby z polimorfizmem genu FTO, spożywające żywność o dużej gęstości energetycznej do otyłości. Druga droga wiedzie osoby wyposażane w polimorfizm genu PLIN i spożywające żywność z dużą zawartością tłuszczu nasyconych do insulinooporności. Należy przy tym pamiętać, że te interakcje gen – odżywianie są bardzo złożone i żadna z tych hipotez nie została przetestowana w badaniach interwencyjnych a jedynie w badaniach obserwacyjnych [27].

### **Dalsze przykłady interakcji między genami i składnikami diety**

Przełożenie wyników badań naukowych na praktykę dietetyczną budzi niemałe emocje, zarówno na poziomie profilaktyki jak i terapii chorób przewle-

kłych. Czym groźniejsze są skutki chorobowe, tym emocje te wydają się większe. Rozbudzenie nadmiernych nadziei na zapobieżenie lub wyleczenie z choroby, może być bliskie hochsztaplerstwa z jakim mamy do czynienia, kiedy przy przeglądaniu stron internetowych, co i rusz pojawiają się reklamy proponujące najrozmaitsze specyfiki diety cud, dzięki którym w rekordowo szybkim czasie i bez podejmowania aktywności fizycznej, pozbedziemy się nadmiarowych kilkunastu kilogramów wagi. W rozdziale tym przedstawiono kilka przypadków interakcji między genami i składnikami diety, związane z biodostępnością i skutkami zdrowotnymi. Wyniki dwóch z tych badań wskazują duże znaczenie właściwego określenia RDA mikroskładników odżywczych w celu zmniejszenia ich niedoboru i podkreślają, że może to dotyczyć szczególnie osób, które z powodów genetycznych są bardziej podatne na taki niedobór [27]. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że uzyskanie RDA dla witaminy C ma kluczowe znaczenie dla osób z jednym lub oboma genami GSTM1 / GSTT1 w tzw. wariacie zerowym, ponieważ w tych przypadkach niewłaściwa dawka witaminy C może powodować niedobór kwasu askorbinowego w surowicy krwi. Inne badanie wykazało, że geny FADS1 / FADS2 odpowiadają za metabolizm wielonienasyconych kwasów tłuszczowych C18:2 n-6 (LA) i C22:6 n-3 (DHA), w czasie ciąży. Kwasy te wzmacniają odporność organizmu na stany zapalne, korzystnie wpływają także na funkcje układu nerwowego. Prawdopodobnie warianty polimorficzne SNP w genach FADS2 / FADS1 odpowiadają za kumulację tych kwasów w organizmie [21, 36]. Z kolei kohortowe badania kliniczno-kontrolne przeprowadzone na kobietach w Singapore Chinese Health Study wykazały znaczącą interakcję między poziomem picia zielonej herbaty, a aktywnością enzymu angiotensyny w odniesieniu do ryzyka

raka piersi, w zależności od polimorfizmu genu ACE. Posiadanie polimorfizmu ACE naraża kobiety na zachorowanie na raka piersi, ze względu na obecność białka angiotensyny II, odpowiedzialnego za wytwarzanie reaktywnych form tlenu ROS. Polifenole z zielonej herbaty chronią przed rakiem piersi, poprzez hamowanie syntezy ROS. Jak się wydaje regularne picie zielonej herbaty jest chyba najbardziej prozdrowotnym uzależnieniem [37]. Jeszcze inne badanie wykazało znaczący związek między nietolerancją grzybów a chorobą Leśniowskiego-Crohna u osób posiadających allel T OCTN1 (c.1672C → T) genu transportera kationów organicznych, zależnego od sodu [34].

Chociaż wszystkie zrelacjonowane w tym paragrafie badania nutrigenomiczne pokazują wysokie prawdopodobieństwo interakcji genów i substancji odżywczych w różnych aspektach stanu odżywienia i potencjalnych wyników zdrowotnych, sami badacze przestrzegają przed bezkrytycznym zastosowaniem zdobytej wiedzy w praktyce klinicznej. Nie ma wystarczających dowodów, że interakcje genotyp-składniki odżywcze, obserwowane w obrębie jednej grupy etnicznej, będą dotyczyły także innych grup etnicznych. Istnieje także obawa, o wykorzystanie informacji uzyskanych z testów genetycznych, niezgodnie z ogólnie rozumianym dobrem pacjenta. Do czynników, które mogą ograniczać dobrą praktykę dietetyczną, zaliczyć można także słabość metodologiczną niektórych projektów eksperymentalnych. Ponadto lekarze i dietetycy muszą zostać odpowiednio przeszkoleni, aby prawidłowo oceniać przydatność określonych interakcji genów i substancji odżywczych do przygotowania spersonalizowanych porad żywieniowych. Istnieje jeszcze długa droga do przejścia, zanim informacje genetyczne i żywieniowe w zadowalający sposób będą wpływały na poprawę dobrostanu pacjenta, jednak zarówno nutrigenetyka, jak i dietetyka na taką drogę już weszły [37].

## Podsumowanie

1. Nutrigenomika będzie mieć coraz większe znaczenie w kształtowaniu ogólnych wytycznych dietetycznych. Nutrigenetyka zapewni przygotowanie spersonalizowanych zaleceń dietetycznych, na podstawie profilu genetycznego danej osoby. Personalizacja diety nie jest zagadnieniem nieznanym, była stosowana od dawna w przypadku niektórych chorób metabolicznych (np. fenylketonurii, galaktozemii), jednak obecnie zyskała mocne naukowe podstawy naukowe. Techniki stosowane w nutrigenetyce i nutrigenomice są ciągle rozwijane, już teraz przynoszą szereg interesujących wyników naukowych, wymagających jedynie wielokrotnego potwierdzenia.

2. Nowoczesna dietetyka znalazła obecnie pewne oparcie na osiągnięciach nutrigenetycznych. Dietetyk musi zatem znacznie poszerzyć swoją wiedzę o interakcje genów z dietą, aby oferować swoim klientom racjonalny wybór żywności, zmniejszający ryzyko wystąpienia chorób przewlekłych. Wstępne wyniki badań na temat interakcji genów z dietą w chorobach sercowo-naczyniowych i nowotworach są obiecujące, ale w większości niejednoznaczne. Praktyczne wykorzystanie tych wyników wymaga prowadzenia dalszych wzmożonych badań interdyscyplinarnych. Pomimo obecnych trudności interpretacyjnych przyszłość nutrigenetyki, a więc także nowoczesnej dietetyki wygląda obiecująco. Już wkrótce informacje o polimorfizmach ludzkich genów będzie można wykorzystać do łagodzenia procesu starzenia, wpływając na zmiany behawioralne i nawyki żywieniowe.

3. Badania nutrigenetyczne dostarczają wiedzy na temat czynników genetycznych, na jakie należy zwrócić szczególną uwagę przy formułowaniu zaleceń żywieniowych dla konkretnych populacji. Reakcje międzyosobnicze na zmiany w diecie, nawet w obrębie małych

subpopulacji mogą się znacznie różnić, konieczne będzie połączenie porad opartych na nutrigenetyce z odpowiednimi biomarkerami, aby sprawdzić, czy podane zindywidualizowane zalecenie, rzeczywiście powoduje oczekiwane zmiany żywieniowe i korzyści zdrowotne u danej osoby. Ten powtarzający się proces sprawdzania odpowiedzi na składniki diety ma kluczowe znaczenie dla sukcesu profilaktyki i terapii żywieniowej. Jedynie takie podejście może zapewnić właściwie wdrażanie wiedzy z zakresu nutrigenetyki. Dietetyka integruje się coraz bardziej z medycyną profilaktyczną. Założenie, że wszystkie osoby będą iden-

tycznie reagować na spożywaną żywność jest nieprawdziwe. Opracowanie spersonalizowanego podejścia do odżywiania w celu zapobiegania chorobom będzie wymagało znacznie bardziej kompleksowego zrozumienia interakcji genów i substancji odżywczych oraz ich wpływu na fenotyp.

4. Rozwój nutrigenetyki i nutrigenomiki rodzi także określone pytania i wątpliwości. Jak kosztowne będzie spersonalizowane żywienie i doradztwo? Czy ludzie będą zmotywowani do przestrzegania diety dostosowanej do indywidualnych potrzeb? Czy takie podejście stanie się jedynie domeną osób

zamożnych i wykształconych? Korzystanie z osiągnięć nutrigenetyki wiąże się także z pewnym ryzykiem przy udzielaniu porad dotyczących zdrowia publicznego. Obejmuje ono promowanie uproszczonego poglądu na rolę genów w zachowaniu zdrowia oraz wynika z pokusy pójścia na skróty w przygotowywaniu zaleceń dietetycznych. Niemniej jednak w niedalekiej perspektywie nutrigenetyka stanie się podstawą optymalizacji żywienia.

Adres do korespondencji  
*Address for correspondence:*  
rrkula@cyf-kr.edu.pl

## Piśmiennictwo

1. Abbasi F, Brown B. W., Jr, Lamendola C., McLaughlin T., Reaven G. M.: The relationship between obesity, insulin resistance and the risk of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002, 40, s. 937–943.
2. Arkadianos I., Valdes A. M., Marinos E., Florou A., Gill R. D., Grimaldi K. A.: Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutrition Journal* 2007 Oct 18, s. 6, 29.
3. Bergmann M. M., Gorman U., Mathers J. C.: Bioethical considerations for human nutrigenomics. *Annual Review of Nutrition* 2008, 28, s. 447–467.
4. Chatelan A., Bochud M., Frohlich K.L.: Precision nutrition: hype or hope for public health interventions to reduce obesity? *International Journal of Epidemiology* 2019, 48(2), s. 332–342.
5. Cordain, L., Eaton S., Miller J., Mann N., Hill K.: The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *European Journal of Clinical Nutrition* 56, S42–S52 (2002).
6. Corella D., Ordovas J. M.: Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circulation. Cardiovascular genetics* 2009, 2, s. 637–651.
7. Cornelis M. C., El-Sohehy A.: Coffee, caffeine and coronary heart disease. *Current Opinion in Lipidology* 2007, 18, s. 13–19.
8. Dina C., Meyre D., Gallina S. et al.: FTO differences contribute to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics* 2007, 39, s. 724–726.
9. Dolinoy D. C., Weidman J. R., Waterland R. A., Jirtle R. L.: Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environmental Health Perspectives* 2006, 114, s. 567–72.
10. Eaton S.B., Konner M., Shostak M.: Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *The American Journal of Medicine* 1988, 84(4), s. 739–49.
11. Elsamanoudy A., Mohamed Neamat-Allah M., Hisham Mohammad F., Hassanien M., Nada H.: The role of nutrition related genes and nutrigenetics in understanding the pathogenesis of cancer. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 2016, 4(3), s. 115–122.
12. El-Sohehy A., Stewart L., Khataan N. et al.: Nutrigenomics of taste - influence on food preferences and eating. *Forum of nutrition* 2007, 60, s. 176–182.
13. Fenech M., El-Sohehy A., Cahill L., Ferguson L.R., French T.A., Tai E.S., Milner J., Koh W.P., Xie L., Zucker M., Buckley M., Cosgrove L., Lockett T., Fung K.Y., Head R.: Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* 2011, 4(2), s. 69–89.
14. Fenech M.: The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage individually. *Mutagenesis* 2005, 20, s. 255–269.
15. Ferguson L.R.: Nutrigenomics Approaches to Functional Food. *Journal of the American Dietetic Association* 2009, 109, s. 452–458.
16. Ferguson L.R.: Role of food mutagens in cancer and atherosclerosis. *Current*

- Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 2009, 12, s. 343–349.
17. Garcia-Bailo B., Toguri C., Eny K. M., El-Sohemy A.: Genetic differentiation of taste and its influence on food choice. *OMICS* 2009, 13, s. 69–80.
  18. Jirtle R. L., Skinner M. K.: Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetics* 2007, 8, s. 253–262.
  19. Kapka-Skrzypczak L., Niedźwiecka J., Cyranka M.: Nutrigenetyka – perspektywy zindywidualiowanego żywienia 2011, 17, s. 222–226.
  20. Kaput J.: Diet-disease gene interactions. *Nutrition*. 2004, 20(1), 26–31.
  21. Lampe J. W.: Interindividual differences in response to plant-based diets: implications for cancer risk. *The American journal of clinical nutrition*. 2009, 89(5), 1553S–1557S.
  22. Mak K.-H., Chia K.-S., Kark J. D., Chua T., Tan C., Foong B.-H., Lim Y.-L., Chew S.-K.: Ethnic differences in acute myocardial infarction in Singapore. *European Heart Journal*, 2003 24(2), 2003, s. 151–160.
  23. McGough N., Cummings J.H.: Celiac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance to wheat, barley and rye. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005, s. 64, 434–450.
  24. Milner J. A.: Nutrition and Cancer: Elements of an Action Plan. *Cancer Letters* 2008, 269, s. 189–198.
  25. Ng P. C., Murray S. S., Levy S., Venter J. C.: An agenda for personalized medicine. *Nature* 2009, 461, s. 724–726.
  26. Ordovas J. M., Corella D.: Nutritional genomics. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2004, 5, s. 71–118.
  27. Ordovas J. M.: Gender, the conversation in the conversation between genes, term and health. *Gend Med*. 2007, 4 (Appendix B), s. S111–S122.
  28. Panczyk M.: Nutrigenetyka i nutrigenomika – zastosowanie technologii „omics” w optymalizacji żywienia człowieka. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. 2013, 19(2), s. 70–77.
  29. Rampersaud E., Mitchell B. D., Pollin T. I. et al.: Physical activity and the combination of FTO gene combinations with body mass index and obesity. *Archives of Internal Medicine* 2008, 168, s. 1791–1797.
  30. Rimbach G., Minihane A. M.: Nutrigenetics and personalised nutrition: how far have we progressed and are we likely to get there? *Proceedings of the Nutrition Society* 2009, 68, s. 162–172.
  31. Sharma S., Kelly T.K., Jones P. A.: Epigenetics in cancer. *Carcinogenicity* 2010, 31, 27–36.
  32. Simopoulos A. P.: Nutrigenetics / nutrigenomics. *Annual Review of Public Health* 2010. 31, s. 53–68.
  33. Trujillo E., Davis C., Milner J.: Nutrigenomics, proteomics, metabolomics and the practice of dietetics. *Journal of the American Dietetic Association* 2006, 106, s. 403–413.
  34. Vimalaswaran K. S., Li S., Zhao J. H. et al.: Physical activity reduces the effect of genetic variation on the FTO gene that increases body mass index. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009, 90, s. 425–428.
  35. Wong H.-L., Seow A., Arakawa K., Lee H.-P., Yu M. C., Ingles S. A.: Vitamin D receptor start codon polymorphism and colorectal cancer risk: effect modification by dietary calcium and fat in Singapore Chinese, *Carcinogenesis* 2003, 24(6), s. 1091–1095.
  36. Xie L., Innis S.M.: The genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster are associated with altered (n-6) and (n-3) essential fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids in pregnant women and in milk during lactation. *Journal of Nutrition* 2008, 138, s. 2222–2228.
  37. Yuan J. M., Koh W. P., Sun C. L., Lee H. P., Yu M. C.: Green tea consumption, ACE gene polymorphism, and breast cancer risk among Chinese women in Singapore. *Carcinogenesis* 2005, 26, s. 1389–1394.