

Jelita i nietolerancje pokarmowe w kontekście badań nutrigenetycznych

Z TEGO ARTYKUŁU DOWIESZ SIĘ:

- Czym jest nutrigenetyka i nutrigenomika.
- Jakie nietolerancje i schorzenia można zasugerować, wykonując badania genetyczne.
- Które geny są badane w celu stwierdzenia nietolerancji.
- Jakie działania profilaktyczne podjąć, jeśli występuje predyspozycja genetyczna do nietolerancji.



mgr Iwona Pasieczna

z wykształcenia dietetyk kliniczny, absolwentka Wyższej Szkoły Biznesu i Nauk o Zdrowiu w Łodzi; swoje zainteresowania skupia na problemach gospodarki hormonalnej u kobiet i chorobach autoimmunologicznych; w swojej pracy koncentruje się na indywidualnej pracy z pacjentem; promuje zdrowie nie tylko poprzez odpowiednie odżywianie, ale także przez aktywność fizyczną, ponieważ pracuje czynnie jako trener osobisty

W gabinecie często spotykam się z pewnymi schorzeniami u swoich podopiecznych. Duża część osób boryka się z objawami typowymi dla zaburzeń układu pokarmowego, czyli bóle podbrzusza, biegunki, wzdęcia, zaparcia. Jak się bardzo często okazuje, mamy do czynienia z nietolerancjami pokarmowymi. Czasem zdarza się, że można to stwierdzić niemalże od razu, gdy ktoś mówi „jak zjem pieczywo, to źle się

czuję” albo „po mleku mam wzdęty brzuch”. Jednak bywają też sytuacje, kiedy trzeba poświęcić więcej czasu na postawienie diagnozy. W dzisiejszych czasach jest bardzo dużo sprzeczności w świecie dietetyki. Tak naprawdę jedno z większych wyzwań to określenie rodzaju diety, który będzie najbardziej dopasowany do potrzeb ludzkiego organizmu. Pomocna w tym zakresie okazuje się nutrigenetyka i nutrigenomika.

Oba terminy określają naukę badającą zależność między genomem a składnikami odżywczymi, z tym że nutrigenomika określa wpływ składników odżywczych na ekspresję genów i opisuje, jak oddziałują poszczególne składniki na homeostazę i przemiany metaboliczne. Nutrigenetyka natomiast zajmuje się badaniem relacji, jakie zachodzą między indywidualnymi cechami genetycznymi a składnikami odżywczymi i związkami bioaktywnymi zawartymi w żywności [1, 2].

Wiadomo, że ludzki genom składa się z blisko 30 tys. genów, które odpowiadają łącznie za syntezę ok. 100 tys. różnych białek [3]. To, co zapewnia różnorodność wśród fenotypów, to allele, czyli alternatywne formy tego samego genu. Różnice w ekspresji genów oddziałują na dane cechy fenotypowe i zmiany w aktywności białek generowanych w wyniku obecności polimorfizmu. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. SNP – single nucleotide polymorphism) określa mutacje punktowe, w których występuje substytucja (zamiana) jednego nukleotydu innym nukleotydem w łańcuchu DNA. Skutkiem takiego działania jest zmiana w budowie, co za tym idzie w funkcji danego białka. To warunkuje nam fenotyp, czyli konkretne cechy funkcjonalne komórek, całych układów i w konsekwencji całego organizmu. Polimorfizm niektórych białek, który jest uwarunkowany występowaniem polimorfizmów genetycznych prawdopodobnie łączy się z rozwojem określonych zaburzeń i chorób organizmu [3]. Przykładem

Cały ten ciąg przyczynowo-skutkowy doprowadza do nieodwracalnego uszkodzenia kosmków jelitowych, co jest równoznaczne z pogorszeniem wchłaniania i z niedożywieniem [4]. Na dziś znany jest fakt rodzinnego występowania celiakii, co sugeruje istnienie podłoża genetycznego. Jest to potwierdzone analizą bliźniąt, u których w ponad 70% przypadków obserwuje się rodzinne występowanie tej choroby [5].

Należy zauważyć, że obecność rozpoznanych genów z grupy HLA-DQ wskazuje jedynie na predyspozycję do wystąpienia choroby, a nie na jej obecność czy rozwój [6]. Szacuje się, że genotyp HLA-DQ2 występuje u blisko 25% mieszkańców Europy, mimo to nie wszyscy z podanych będą się zmagać z nietolerancją glutenu. Wiadomo natomiast, że brak genotypu HLA-DQ2 lub HLA-DQ8 wyklucza wystąpienie choroby trzewnej. Obecny stan wiedzy pozwala stwierdzić, że jedyną możliwością, która może uchronić przed skutkami związanymi z rozwojem celiakii, jest zastosowanie diety bezglutenowej.

Co zatem można jeszcze dostrzec na podstawie testów genetycznych? Z pewnością nadwrażliwość na kofeinę, szkodliwe działania soli kuchennej, nietolerancję laktozy, fruktozemie, czyli nietolerancję cukrów pochodzących z owoców [7].

Wariant genu CYP1A2 koduje enzym odpowiedzialny za metabolizm kofeiny. Polimorfizm w obszarze genu CYP1A2 wpływa na zmniejszenie aktywności tego enzymu, tym samym powoduje mniejszą tolerancję spożywania kofeiny.

Kofeina zaś metabolizowana jest przez ten enzym w wątrobie do teofiliny, paraksantyny i teobrominy. Im bardziej jest aktywny enzym, tym mniej organizm jest wrażliwy na kofeinę. O aktywności enzymu decyduje wiele czynników, np. wiek (aktywność CYP1A2 zmniejsza się wraz z wiekiem, dlatego starsze osoby są bardziej wrażliwe na kofeinę), płeć (kobiety wykazują niższą aktywność CYP1A2), antykoncepcja hormonalna i ciąża (wzrost poziomu estrogenów osłabia aktywność enzymu CYP1A2).

Nietolerancja laktozy u dorosłych jest związana z obniżeniem aktywności enzymu – laktazy. Jest to enzym niezbędny do rozkładu cukru obecnego w produk-

tach mlecznych – laktozy. Tolerancja laktozy u osób dorosłych związana jest z posiadaniem określonego wariantu genu LCT (kodującego laktazę). Może się zdarzyć, że dziecko nie odziedziczy tego wariantu. Będzie to skutkowało brakiem możliwości trawienia laktozy w wieku dorosłym. Efektem będzie występowanie dolegliwości ze strony układu pokarmowego, czyli wzdęcia, bóle podbrzusza, biegunki. Takim schorzeniem jest alaktazja – całkowity brak laktazy w jelicie człowieka. Pacjenci z tą chorobą nie są w stanie strawić laktozy nawet w najmniejszej ilości. Jest to choroba o podłożu genetycznym, za którą odpowiadają wyłącznie mutacje genetyczne [8, 9]. Dodatkowo badania genetyczne pozwalają na rozróżnienie alergii na mleko (kazeinę) od nietolerancji laktozy [10], a także pozwalają pacjentowi oszczędzić obciążenia laktozą (jak to jest w przypadku zastosowania wodorowego testu oddechowego).

Dietetyczne działania profilaktyczne, jakie można podjąć w przypadku genetycznej predyspozycji do nietolerancji pokarmowych, to wprowadzenie odpowiedniego modelu żywieniowego, dostosowanego do odpowiedniej predyspozycji genetycznej.

tego są czynniki genetyczne, które determinują chociażby rozwój otyłości. Zalicza się tu mutacje w obrębie genu leptyny (LEP), genu receptora leptyny (LEPR) i genu 4 receptora melanokortyny (MCR4), który jest obecny w mózgu i stanowi ważny regulator sytości. Nawet przekarmianie w okresie wczesnego dzieciństwa może spowodować zmianę ekspresji genów, tym samym zwiększając podatność na rozwój otyłości. Inny przykład zastosowania badań genetycznych w kontekście żywienia i schorzeń dotyczy terapii pacjentów cierpiących na celiakię, inaczej nazywaną chorobą trzewną lub przewlekłym schorzeniem błony śluzowej jelita cienkiego. Występowanie celiakii jest ściśle związane z występowaniem genu HLA-DQ2 lub HLA-DQ8. Choroba ta ma swoje źródło w jelitach, jej podłożem jest nietolerancja pokarmowa wobec glutenu. W konsekwencji powstają stany zapalne, które są odpowiedzią na nadmierne reakcje immunologiczne.

Tabela 1. Czynniki genetyczne warunkujące predyspozycję do wybranych chorób i nietolerancji

Choroba/nietolerancja	Czynnik genetyczny
Otyłość	<ul style="list-style-type: none"> • Mutacja w obrębie genu leptyny (LEP) • Mutacja w obrębie genu receptora leptyny (LEPR) • Mutacja w obrębie genu 4 receptora melanokortyny (MCR4)
Celiakia	• Obecność antygeny HLA-DQ2 lub HLA-DQ8
Nadwrażliwość na kofeinę	• Mutacja genu CYP1A2
Nietolerancja laktozy (alaktazja)	• Brak wariantu (lub mutacja) genu LAC
Fruktozemia	• Mutacja w genie ALDOB
Hemochromatoza	• Mutacja C282Y, H63D i S65C w genie HFE
Hipercholesterolemia	• Mutacja genu LDLR
Fenyloketonuria	• Mutacja w genie PAH

Kolejnym przykładem nadwrażliwości pokarmowych jest wspomniana już fruktozemia. Ma ona również podłoże genetyczne, należy bowiem do chorób jednogenowych, gdzie przyczyną choroby jest defekt w obrębie jednego genu [11]. Fruktozemia jest chorobą autosomalną, recesywną, spowodowaną brakiem aktywności enzymu aldolazy B, czyli izoenzymu, którego ekspresja ma miejsce w wątrobie, nerkach i odcinkach przewodu pokarmowego, w których jest metabolizowana fruktoza [12]. Z metody PCR korzystał Davit-Spraul i wsp. (badanie z 2008 r.) podczas badania nad molekularnymi podstawami fruktozemii. Udało im się zidentyfikować u pacjentów 16 różnych mutacji w genie ALDOB, czyli genie kodującym enzym aldolazę B [12]. Warto wspomnieć, że większość metod diagnostycznych stosowanych w celu wykrycia fruktozemii, np. biopsja odcinka przewodu pokarmowego, nie dostarcza jednoznacznych wyników, aby można było ją definitywnie potwierdzić [12].

Warto też pamiętać o takich chorobach, jak hemochromatoza, hipercholesterolemia, w których to w zależności od wariantów genetycznych zależą parametry biochemiczne, np. stężenie żelaza czy poziom cholesterolu [8]. Hipercholesterolemia jest spowodowana brakiem aktywnego receptora LDL (LDLR), co w konsekwencji powoduje zaburzenia w transporcie cząsteczek LDL-C do komórek i zwiększony ich poziom w osoczu. U osób obciążonych mutacją genu LDLR istotną rolę odgrywa odpowiednio dobrana dieta [14].

Ciekawym przypadkiem w nutrigenomice jest fenyloketonuria. Należy do wrodzonych, genetycznie uwarunkowanych chorób metabolicznych, która jest wynikiem mutacji w genie PAH. Gen ten zawiera informację o enzymie, który kontroluje przemianę aminokwasu – fenyloalaniny [13]. Mutacja genu prowadzi do wzrostu stężenia fenyloalaniny, a ta w konsekwencji uszkadza mózg i doprowadza do upośledzenia umysłowego. W takiej sytuacji również odpowiednia dieta umożliwia choremu codzienne funkcjonowanie i uczestniczenie w życiu społecznym.

Dietetyczne działania profilaktyczne, jakie można podjąć w przypadku genetycznej predyspozycji do nietolerancji pokarmowych, to wprowadzenie odpowiedniego modelu żywieniowego, dostosowanego do odpowiedniej predyspozycji genetycznej. Jedno z badań klinicznych Bakker i wsp. wykazało, że suplementacja diety ekstraktem z zielonej herbaty, α -tokoferolem, witaminą C, kwasami tłuszczowymi omega-3 oraz likopenem wpłynęła pozytywnie na regulację

procesów zapalnych w tkance tłuszczowej, poprawiła funkcję śródbłonna naczyń przez wpływ na poziom stresu oksydacyjnego i zwiększyła utlenianie kwasów tłuszczowych w wątrobie [15]. Istnieje szansa, że odpowiednio prowadzone poradnictwo żywieniowe, odpowiednio dobrana suplementacja diety (lub zastosowanie żywności funkcjonalnej) oraz informacje, jakie dają nam nutrigenetyka i nutrigenomika, w połączeniu będzie stanowić skuteczną bazę do stworzenia optymalnej diety dla danej jednostki. Co za tym idzie, możliwe będzie uzyskanie dobrych efektów zapobiegania oraz leczenia nietolerancji pokarmowych i innych schorzeń. Zaletą badań genetycznych jest to, że wykonuje się je tylko raz, a wynik jest aktualny w każdym wieku. Jest to rekompensata za cenę, jaką należy zapłacić, aby je wykonać (nawet do 3000 zł). Tabela nr 1 przedstawia spis najistotniejszych chorób o podłożu genetycznym wraz z czynnikami, które je wywołują. ■

Bibliografia

1. Ordovas J.M., Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr. Opin. Lipidol.* 2004; 15: 101–108.
2. Mutch D.M., Wahli W., Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J.* 2005; 19: 1602–1616.
3. Jarosz M. Interakcje: geny – żywność – leki – wyzwaniem nowego milenium. *Żyw. Człow. Metab.* 2002; 39: 5–8.
4. McGough N., Cummings J.H. Coeliac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. *Proc Nutr. Soc.* 2005; 64:434–450.
5. Greco L., Romino R., Coto I. i wsp. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002; 50:624–628.
6. Romanos J., Van Diemen C.C., Nolte I.M. i wsp. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:834–840.
7. <https://www.medicover.pl/o-zdrowiu/nutrigenetyka-i-nutrigenomika-dieta-oparta-na-genach,6250,n,2667>.
8. Savilähti E., Launiala K., Kuitunen P.: Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients. *Arch. Dis. Child* 1983; 58, 4, 246–252.
9. Torniaainen S., Freddara R., Routi T., Gijsbers C., Catassi C., Höglund P., Savilähti E., Järvelä I. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol.* 2009, 9, 1, 8.
10. Saavedra J.M., Perman J.A. Current concepts in lactose malabsorption and intolerance. *Ann. Rev. Nutr.* 1989, 9, 1, 475–502.
11. Szyfter K. Żywność a informacja genetyczna człowieka. [w:] *Żywność człowieka. Podstawy nauki o żywieniu* Gawęcki J, Hryniewiecki L. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998, 2000: 417–427.
12. Davit-Spraul A., Costa C., Zater M. i wsp. Hereditary fructose intolerance: Frequency and spectrum mutations of the aldolase B gene in a large patients cohort from France – Identification of eight new mutations. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008; 94: 443–447.
13. Kaput J., Rodriguez R.L. (2004). *Physiol. Genomics*, 16, 166–177.
14. Civeira F. (2004). *Atherosclerosis*, 173, 55–68.
15. Bakker G.C., van Erk M.J., Pellis L. i wsp. An anti-inflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:1044–1059.



LAKTOZA



GLUTEN



KOFEINA



FRUKTOZA



nutrigen.pl



Nietolerancje pokarmowe

Poznaj geny swojego pacjenta



Fagron

NutriGen™

Profesjonalny test NutriGenetyczny

Zostań naszym partnerem: nutrigen@fagron.pl

www.nutrigen.pl www.facebook.com/genetykadladietetyka #genetykadladietetyka

Fagron Genomics S.L.U.
Carrer de Josep Tapiolas, 150
08226 Terrassa, Spain
www.fagrongenomics.com

Dystrybutor:
Fagron sp. z o.o.
ul. Pasternik 26, 31-354 Kraków
www.fagron.pl www.nutrigen.pl

Fagron
personalized
medicine