

Przyszłość ukierunkowanych terapii żywieniowych: badanie polimorfizmów w genach

Future of targeted nutritional therapies: testing genetic polymorphisms



mgr Karolina Konopnicka

dietetyk kliniczny, absolwentka Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, obecnie prowadzi własną praktykę dietetyczną Hit The Fat oraz pisze artykuły z zakresu dietetyki klinicznej, miłośniczka zdrowego podejścia do diety z akceptacją swojego ciała; www.hitthefat.pl

Streszczenie

W dzisiejszych czasach można zauważyć większe zainteresowanie zdrowym stylem życia. Dietetycy starają się układać diety zbilansowane, dostarczające wszystkich niezbędnych witamin i składników mineralnych, dlatego coraz częściej bierze się pod uwagę genom danego człowieka. Zmiany w kodzie genetycznym oraz ekspresja genów mogą prowadzić do poważnych różnic w przyswajaniu mikrośladków i witamin pomiędzy różnymi osobami. W artykule wyjaśniono, czym są polimorfizmy pojedynczego nukleotydu oraz jak wpływają na metabolizm folianów (gen *MTHFR*), tokoferoli (geny *GSTP1*, *CD36*, *SR-B1*, *SCARB1*) oraz karotenoidów (gen *BCMO1*).

Słowa kluczowe: SNP, polimorfizm pojedynczego nukleotydu, metabolizm witamin, PCR, *MTHFR*, kwas foliowy, *GSTP1*, tokoferole, *BCMO1*, karotenoidy

Abstract

Nowadays, there is a great interest in a healthy lifestyle. Nutritionists try to compose balanced diets, which provide all the necessary vitamins and minerals. That is why the genome of a given person is increasingly being taken into account. Changes in the genetic code and gene expression can lead to serious differences in the absorption of micronutrients and vitamins between individuals. The article explains what single nucleotide polymorphisms are and how they affect the metabolism of folate (*MTHFR* gene), tocopherols (*GSTP1*, *CD36*, *SR-B1*, *SCARB1* genes) and carotenoids (*BCMO1* gene).

Keywords: SNP; single nucleotide polymorphisms; vitamin metabolism; PCR; *MTHFR*; folic acid; *GSTP1*; tocopherols; *BCMO1*; carotenoids.

Coraz częściej w dzisiejszych czasach można zauważyć zainteresowanie zdrowym stylem życia. Nasi pacjenci na własną rękę szukają informacji w czasopiśmie, a reklamy w telewizji zachęcają ich do kupna kolejnych suplementów diety. My, dietetycy, staramy się układać diety zbilansowane, dostarczające wszystkich niezbędnych witamin i składników mineralnych. Ale co, jeśli zdrowa dieta i suplementacja nie wystarczają? Staramy się zlecić pacjentom badania, sprawdzamy dokładnie, czy dana osoba przestrzega diety, czy nie ma problemów z wchłanianiem, i zastanawiamy się, dlaczego nie widać efektów odpowiedniej podaży danej witaminy czy mikroelementu. **Może warto więc rozważyć przyczyny genetyczne?**

Dzięki rozwojowi technologii oraz badań jesteśmy w stanie badać genotyp człowieka. Jest to o tyle istotne, że metabolizm makroskładników, mikroelementów i witamin jest powiązany właśnie z naszymi genami! Zmiany (mutacje) w kodzie genetycznym oraz ekspresja genów mogą prowadzić do poważnych różnic w przyswajaniu mikroelementów pomiędzy różnymi osobami. Dlatego właśnie wydaje się, że badanie genotypu człowieka może w przyszłości być coraz częściej wykorzystywane.

Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphisms – SNP) to zjawisko występowania w populacji organizmów określonego gatunku o odmiennych genotypach. Osobniki w populacji mogą różnić się o jeden nukleotyd. Ludzki genom zawiera ok. 3,2 mld par zasad. Zasada azotowa wchodzi w skład nukleotydów, czyli podstawowych składników DNA i RNA. Zasady azotowe to: adenina, guanina, cytozyna oraz tymina (A, G, C lub T). W strukturze podwójnej helisy DNA nukleotydy są sparowane: A z T i C z G. Z powodu mutacji u osobnika możliwa jest zmiana nukleotydu, a zmiana ta może zostać przekazana potomstwu i ostatecznie osiągnąć znaczną częstość w populacji [1].

Polimorfizmy wpływają na strukturę i funkcje białek, enzymów i receptorów komórkowych. Mogą wykazywać wpływ na występowanie i rozwój różnych zaburzeń. Zarówno polimorfizmy, jak i ekspresja genów, czyli proces odczytania informacji z DNA i na jej podstawie wytworzenia konkretnego białka, mogą być modyfikowane przez czynniki zewnętrzne. Właśnie dlatego genotyp każdego człowieka będzie się różnił. Warto również pamiętać, że nawet jeśli u danej osoby wystąpi określony SNP, nie zawsze jest to jednoznaczne z jego ujawnieniem. Można to uznać za zwiększone ryzyko wystąpienia pewnego zaburzenia, jednak to, czy dane zaburzenie wystąpi, będzie zależało również od czynników zewnętrznych [2]. Można to wytłumaczyć w ten sposób:

- Jeśli polimorfizm w danym genie spowoduje, że jeden z enzymów będzie produkowany z wadą strukturalną – enzym ujawni się w mniejszym lub większym nasileniu.
- Predyspozycje genetyczne do określonej choroby, np. cukrzyca, nie muszą się ujawnić, będzie to zależało np. od czynników zewnętrznych.

Badania wykonuje się metodą PCR. PCR, czyli reakcja łańcuchowej polimerazy (**Polymerase Chain Reaction**) służy do powielania fragmentów DNA. Z pomocą tej techniki można w krótkim czasie otrzymać miliony kopii określonej sekwencji DNA, a następnie określić jej długość i dokładną budowę. Technika

ta często służy do sprawdzenia, czy dana sekwencja w ogóle występuje w badanej próbce. Największymi zaletami tej metody jest wysoka czułość, specyficzność i szybkość wykonania. W przeciwieństwie do innych metod materiał genetyczny wykorzystywany do badania PCR może być w znacznym stopniu zdegradowany, wystarczy niewielka ilość DNA – mniej niż 1 µl [3].

Gospodarka folianów

Gen *MTHFR* zapewnia właściwe przetwarzanie i wchłanianie kwasu foliowego. Jego obecność zapobiega rozwojowi wad cewy nerwowej u płodu. *MTHFR* koduje enzym katalizujący reakcję redukcji 5,10-metylenotetrahydrofolianu (5,10-MTHF) do 5-metylotetrahydrofolianu (MTHF). Umożliwia przemianę folianów (THF) z diety do aktywnego folianu (5-MTHF) [4]. Dwa najbardziej powszechne polimorfizmy to:

- C677T,
- A1298C.

SNP w genie *MTHFR* mogą skutkować spowolnieniem lub dezaktywacją przemiany nieaktywnego 5,10-MTHF do aktywnego 5-MTHF, a co za tym idzie – obniżają przemianę homocysteiny w metioninę i tym samym doprowadzają do zaburzenia równowagi substratowej w cyklu metylacji oraz homocysteinurii. Mutacja *MTHFR* C677T rs1801133 ma największe znaczenie kliniczne. Ten SNP powoduje zamianę aminokwasu alaniny w walinę w pozycji 222. Łańcucha białka w układzie homozygotycznym val/val. Osobniki homozygotyczne rs1801133 (TT) mają ok. 30% oczekiwanej aktywności enzymatycznej *MTHFR*, a heterozygoty (CT) mają w przybliżeniu 65% aktywności enzymu, w porównaniu z najczęstszym genotypem rs1801133 (CC) [5]. Może być to związane ze zwiększonym ryzykiem:

- chorób sercowo-naczyniowych,
- hiperhomocysteinemii,
- wad cewy nerwowej,
- zakrzepicy [5].

Mutacja A1298C rs1801131, która prowadzi do zamiany glutaminy na alaninę w pozycji 429. Łańcucha białka, powoduje podobne zmiany, jednak jest uważana za mniej istotną klinicznie. Niski poziom kwasu foliowego w surowicy i wynikający z tego wysoki poziom homocysteiny (Hcy) w osoczu jest związany z wadami cewy nerwowej u dzieci, stanami neuropsychiatrycznymi, chorobami układu krążenia i nowotworami. U homozygot *MTHFR* 677 TT poziom folianu w surowicy jest niższy niż u osób z genotypami CT lub CC [6]. Osoby homozygotyczne TT wymagają większego spożycia ryboflawiny i kwasu foliowego, aby utrzymać niski poziom Hcy [4].

Kwas foliowy jest głównym czynnikiem wpływającym na stabilność materiału genetycznego dziecka i zapobiega jego uszkodzeniom. Dlatego też kobiety w ciąży są najbardziej narażone na powikłania wynikające z niedoboru kwasu foliowego. Dzieci kobiet z niedoborem witaminy B₉ częściej rodzą się z wadami cewy nerwowej, np. bezmózgowiem czy rozszczepem kręgosłupa. Ponadto badania wskazują, że wysokie poziomy homocysteiny i polimorfizmy *MTHFR* są uważane za czynniki ryzyka powikłań ciąży [7]. Odpowiednia dawka kwasu foliowego, witaminy B₆ i witaminy B₁₂ wpływa na obniżenie poziomu homocysteiny. Mutacje *MTHFR*

są związane z wyższym poziomem homocysteiny i niższym poziomem kwasu foliowego w osoczu we wczesnej ciąży. Niektóre badania wykazują, że osoby homozygotyczne C677T mają niższy poziom witaminy B₁₂. Suplementacja diety witaminami B₉, B₆ i B₁₂ służy wzmocnieniu szlaków biochemicznych, które usuwają nadmiar krążącej homocysteiny. Witaminy B₆ i B₁₂ pomagają przekształcić homocysteinę w cysteinę i metioninę [8].

Metabolizm tokoferoli a gen *GSTP1*

GSTP1 koduje S-transferazy glutationu, które odgrywają rolę w detoksykacji wątrobowej, wiążą toksyny, zmniejszając ich aktywność i ułatwiając ich eliminację z organizmu, spowalniają procesy neurodegeneracyjne [9]. Warianty genu *GSTP1* wpływają na odpowiedź komórek zapalnych w obecności alfa-tokoferolu. Polimorfizm *GSTP1* rs1695 określa wpływ alfa-tokoferolu na produkcję IL-6 [10]. Wpływ suplementacji alfa-tokoferolem na produkcję cytokin zapalnych wydaje się więc zależny od genotypu.

Pomimo dowodów na przeciwutleniające działanie witaminy E, duże, randomizowane badania kliniczne nie potwierdziły korzyści witaminy E w zmniejszaniu stanu zapalnego u ludzi.

Wydaje się, że wpływ suplementacji diety alfa-tokoferolem na produkcję cytokin zapalnych zależy od genotypu osobnika.

Te specyficzne dla genotypu różnice mogą pomóc w wyjaśnieniu niektórych niejednoznacznych wyników badań, w których stosowano witaminę E. W przypadku SNP *GSTP1* rs1695 u osób posiadających allele AA lub AG odnotowano wzrost poziomu interleukiny-6 (IL-6) po suplementacji diety alfa-tokoferolem, podczas gdy u homozygot GG odnotowano spadek [10, 11].

Polimorfizmy w kluczowych genach metabolizmu witaminy E lub w genach kodujących białka transportujące powodują zmienność w stężeniach witaminy E u badanych mimo podobnego spożycia. Ostatnio opisano kilka SNP w genach odpowiedzialnych za wchłanianie, biodostępność i metabolizm witaminy E oraz uznano je za bardzo istotne w wyjaśnianiu zmienności biodostępności u zdrowych ludzi [12]. Dwa istotne SNP zlokalizowano na genie *CD36*: rs1761667 oraz rs1527479, które zostały powiązane ze stężeniami alfa-tokoferolu w osoczu [13]. Z kolei *SR-B1* bierze udział we wchłanianiu witaminy E z pożywienia. Wiadomo, że pięć SNP genu *SCARB1* wpływa na metabolizm tej witaminy [14].

Gen *BCMO1* a przemiany beta-karotenu

Szacuje się, że największa podaż witaminy A jest związana ze spożyciem produktów bogatych w karotenoidy, głównie beta-karoten. Za prawidłową przemianę karotenów odpowiedzialny jest enzym monoooksygenaza beta-karotenu 1 (*BCMO1*), który przekształca beta-karoten do retinolu. Warianty genu *BCMO1* (R267S rs12934922, A379V rs7501331) obniżają prawidłowe przekształcanie beta-karotenu, co powoduje zwiększoną koncentrację beta-karotenu w surowicy krwi [15].

W badaniach, po dostosowaniu zmiennych towarzyszących, takich jak spożycie witaminy A i beta-karotenu w diecie, poziomu karotenu i trójglicerydów w osoczu, wykazano, że nosiciele połączonych alleli wariantu 267S 379V wykazywali zmniejszoną wydajność konwersji karotenu nawet o 69%. W badaniach

in vitro zaobserwowano 57-proc. zmniejszenie aktywności *BCMO1*. Widzimy więc, że SNPs tego genu mają istotne znaczenie w metabolizmie witaminy A. **Wydaje się, że osoby z tymi polimorfizmami mogą odnieść korzyści z suplementacji diety witaminą A, zamiast zwiększonego spożycia beta-karotenu w diecie** [16, 17].

Genotyp człowieka ma bardzo istotny wpływ na różnice między przyswajalnością a metabolizmem witamin i składników mineralnych. Wydaje się, że dla pacjentów, u których z powodu występujących chorób lub zaburzeń bardzo istotna jest odpowiednia podaż wszystkich niezbędnych mikroskładników, badania genetyczne mogłyby mieć duże znaczenie. Polimorfizmy, czyli różne warianty genów, mogą wpływać na odmienną odpowiedź organizmu na określone składniki pokarmowe. Badanie tych polimorfizmów może wskazać przyczyny niedoborów lub nadmiaru poszczególnych składników pomimo prawidłowo zbilansowanej diety. Pozwoli to na ukierunkowanie terapii żywieniowych i suplementacyjnych. ■

Bibliografia

- Lencz T., Darvasi A. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs). In: Reference Module in Life Sciences. Elsevier; 2017.
- Hassan M.S., Shaalan A.A., Dessouky M.I et al. Predicting non-synonymous single nucleotide variants pathogenic effects in human diseases. In: Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics. Elsevier; 2018: 400-409.
- Brownstein M.J. PCR (Polymerase Chain Reaction). In: Encyclopedia of Biological Chemistry. Elsevier; 2004: 208-210.
- Ni J., Zhang L., Zhou T. et al. Association between the *MTHFR* C677T polymorphism, blood folate and vitamin B₁₂ deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *J Chinese Med Assoc* 2017; 80(3): 147-153.
- https://www.snpedia.com/index.php/Rs1801133_rs1801133 - SNPedia [cited 2021 Jan 24].
- Vohnout B., Arnout J., Krogh V. et al. Association between *MTHFR* C677T genotype and circulating folate levels irrespective of folate intake: data from the IMMIDIET Project. *Nutrition* 2011; 27(11-12): 1209-1210.
- Bahrami R., Schwartz D.A., Asadian F., et al.: Association of *MTHFR* 677CT Polymorphism with IUGR and Placental Abruption risk: a Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Obstetrics and gynecology and Reproductive Biology* (2020).
- Serapinas D., Boreikaite E., Bartkeviciute A. et al. The importance of folate, vitamins B₆ and B₁₂ for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and *MTHFR* mutations. *Reprod Toxicol* 2017; 72: 159-163.
- https://www.snpedia.com/index.php/GSTP1_GSTP1 - SNPedia [cited 2021 Jan 24].
- Galmés S., Serra F., Palou A. Vitamin E Metabolic Effects and Genetic Variants: A Challenge for Precision Nutrition in Obesity and Associated Disturbances. *Nutrients* 2018; 10(12): 1919.
- England A., Valdes A.M., Slater-Jefferies J.L. et al. Variants in the genes encoding TNF- α , IL-10, and *GSTP1* influence the effect of α -tocopherol on inflammatory cell responses in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(6): 1461-1467.
- Borel P., Desmarchelier C., Nowicki M., et al. Can genetic variability in α -tocopherol bioavailability explain the heterogeneous response to α -tocopherol supplements? *Antioxidants Redox Signal* 2015; 22(8): 669-678.
- Lecompte S., De Edelenyi F.S., Goumidi L. et al. Polymorphisms in the *CD36/FAT* gene are associated with plasma vitamin E concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(3): 644-651.
- Borel P., Moussa M., Reboul E. et al. Human plasma levels of vitamin E and carotenoids are associated with genetic polymorphisms in genes involved in lipid metabolism. *J Nutr* 2007; 137(12): 2653-2659.
- Lietz G., Oxley A., Leung W., Hesketh J. Single nucleotide polymorphisms upstream from the β -carotene 15,15'-monooxygenase gene influence provitamin A conversion efficiency in female volunteers. *J Nutr* 2012; 142(1): 161S-5S.
- Leung W.C., Hessel S., Méplan C. et al. Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding beta-carotene 15,15'-monooxygenase alter beta-carotene metabolism in female volunteers. *FASEB J* 2009; 23(4): 1041-1053.
- Ferrucci L., Perry J.R., Matteini A. et al. Common variation in the beta-carotene 15,15'-monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids: a genome-wide association study. *Am J Hum Genet* 2009; 84(2): 123-133.

Poznałam swój
nutrigenetyczny profil.

Ograniczyłam pokarmy,
które mi nie służą.

Wróciła
kondycja,
radość,
figura!

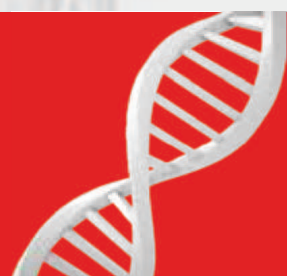
Polecam każdemu!



Fagron

NutriGen™

Profesjonalny test NutriGenetyczny




Poznaj geny swojego pacjenta.

Zostań naszym partnerem: nutrigen@fagron.pl

www.nutrigen.pl

www.facebook.com/genetykadietetyka

#genetykadietetyka

 **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**
personalizing
medicine

.CGTATCGAT
GATCAGTCA
TGACGTATC
GATCGATCG
ACTAACGTAT
CGGTCAGTC
CATGCATGAC
GATCGATCG
TGCATGCATC
ATCGATCGA
GATCGCGAT
CTGCATGC
ATCGGATC
ATCGATCG
GACTGC
TCGATC
TCATC
TCG
A