



Nutrigenomika – nauka za 21. vek

Nutrigenomics – the science of the 21st Century

Dušica Stojanović^{*†}, Danica Marković[†]

^{*}Institut za javno zdravlje, Niš, Srbija; [†]Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

Ključne reči:

nutrigenomika; hrana; genom.

Key words:

nutrigenomics; food; genome.

Uvod

„Lekar u budućnosti više neće tretirati bolesti lekovima, već će lečiti i prevenirati bolest ishranom” (Tomas Edison).

Ishrana igra izuzetno značajnu ulogu u očuvanju zdravlja i poboljšanju kvaliteta života. Nakon dekodiranja ljudskog genoma u sklopu „*Humane Genome Project*” 2003. godine, došlo se na ideju da se strategija ishrane može obogatiti podacima o tome koji nutrijenti odgovaraju specifičnom profilu genoma¹. Nutrigenomika je nauka koja istražuje način na koji pojedini sastojci namirnica ili njihovi metaboliti interreaguju sa genomom u cilju regulisanja strukture ili ekspresije gena, koji će posledično modifikovati ili zaustaviti progresiju bolesti². Istraživanja u ovoj oblasti započeta su nakon završetka projekta aprila 2003. godine, tako da je nutrigenomika još uvek nauka u povoju.

Promene u strukturi gena nalik izolovanim nukleotidnim polimorfizmima (*single nucleotide polymorphisms* – SNP), delecijama i insercijama mogu imati za posledicu nastanak oboljenja. Ovakve promene leže i u osnovi hroničnih bolesti i smatra se da su, i pored činjenice da su hronične bolesti izazvane brojnim faktorima, alteracije u genima glavni okidač kao i razlog za te bolesti da traju do kraja života.

Pristup nutrigenomike nam obezbeđuje da ustanovimo koji su geni aktivni, na koji način su geni/proteini povezani sa simptomima bolesti, kao i da sagledamo uticaj nutrijenata na ekspresiju gena, a samim tim i na transkripciju proteina. Trenutno se širom sveta vrše istraživanja koja bi otkrila koji nutrijenti utiču na nastanak pojedinih oboljenja, a čijom bi prevencijom bio poboljšan kvalitet života i smanjen pritisak na zdravstvene službe. Istraživanja se mogu sprovoditi u dva pravca: posmatranje efekata nutrijenata na regulaciju genske ekspresije (nutrigenomika) ili analiza značaja varijacije u genskoj strukturi u odgovoru organizma na nutrijente u ishrani (nutrigenetika). Za ovakva istraživanja od ključnog značaja su kliničke i epidemiološke studije koje mogu dati

informaciju o dugoročnim posledicama ishrane na velikom broju stanovnika.

Medicinski Institut u Vašingtonu je 2006. godine zaključio da u nutrigenomici postoje tri naučna domena: nutritivna genetika (kojom identifikacija, klasifikacija i karakterizacija varijacija u humanom genomu omogućava razumevanje metabolizma i tolerancije na komponente ishrane), nutritivna epigenetika (koja se odnosi na efekte nutrijenata na DNK, čije oštećenje može proizvesti multigeneracijske efekte) i nutritivno inženjerstvo (koje koristi saznanja nutrigenomike u cilju namernog modifikovanja gena u organizmu sa ciljem poboljšanja nutritivnog stanja organizma)³. Razvojem svake od ovih grana doći će se do stadijuma kada će biti moguće prevenirati, modifikovati ili čak izlečiti hronične bolesti ukoliko se na bazi genetske osnove subjekta, nutritivnog statusa i nutritivnih potreba odredi odgovarajuća ishrana²⁻⁴. Preporuke za ishranu bi bile individualne za svakog bolesnika i imale bi za cilj prevenciju oboljenja, poboljšanje načina života i vitalnu starost⁵. Pravi značaj nutrigenomike će se pokazati nakon njenog multidisciplinarnog razvoja. Njeno korišćenje će biti moguće u praksi nakon adekvatne obuke lekara o značaju ove grane nauke za zdravlje stanovništva i prevenciju hroničnih bolesti^{3,4}.

Metode u nutrigenomici

Nutrigenomika se bazira na naukama kao što su genotipizacija, transkriptomika, proteomika i metabolomika tako da zahteva primenu velikog broja metodologija i tehnika. Genetska osnova bolesti se vrlo često ne krije u alteraciji jednog gena već je posledica kombinacije velikog broja alteracija tako da se istraživanja moraju sprovoditi modernim tehnikama koje omogućavaju istovremenu identifikaciju i do 500 000 SNP po individui. Ovakve analize zahtevaju tehnologije sekvencionih analiza i hibridizacije, a proteini i metaboliti zahtevaju različite tehnike u zavisnosti od vrste proteina i njegove hemijske prirode⁶.

Polaznu osnovu za israživanje u oblasti nutrigenomike obično predstavlja analiza navika u ishrani ciljane populacije ispitanika. Obično se u tako opsežnim studijama koriste upitnici za ishranu koje ispitanici samostalno popunjavaju, a koje su opisali Baghurst i Record ⁷ jer su se pokazali efikasnim u praksi i daju tačne rezultate nakon poređenja sa laboratorijskim analizama. Upitnik sadrži listu od 4 180 uobičajenih namirnica i pitanja koja se tiču pripreme hrane i navika u ishrani ⁸.

Metoda ćelijske kulture pruža mogućnost izučavanja uticaja nutrijenta na razvoj različitih sojeva ćelija u kulturi. Najznačajniji test koji se sprovodi u ćelijskoj kulturi je test mikronukleus u kome se ćelije tretiraju agensom, a zatim se specifičnim bojenjem vizuelizuju elementi ćelije, a naročito jedro, u cilju otkrivanja mikronukleusa koji predstavljaju rezidue oštećenja hromozoma ^{5, 8}. Napredne metode kao što su *polymerase chain reaction* (PCR), *reverse transcription polymerase chain reaction* (rtPCR), *fluorescent in situ hybridisation* (FISH), *spectrol karyotyping* (SKY), *western*, *northern* i *southern blot* analiza omogućavaju uvid u mutacije gena i promene u ekspresiji gena. Naravno, ove metode će, pored uloge u eksperimentima koju danas imaju, u budućnosti biti osnovne metode za dijagnostiku i praćenje učinka odgovarajućeg režima ishrane. Metabolomika i metode kao što su high performance liquid chromatography (HPLC) i spektrofotometrija otkrivaju metabolite koji su prisutni u ćeliji ili u telesnim tečnostima sa ciljem određivanja saturacije organizma pojedinim nutrijentima.

In vivo istraživanja nude mogućnost određivanja efekta ishrane na različite modele bolesti, dok su klinička istraživanja još uvek retka pojava.

Funkcionalna ishrana

Ishrana čini značajan faktor sredine koji utiče na zdravlje, tako da nepravilna i neadekvatna ishrana nesumnjivo dovodi do promena u organizmu sa mogućim posleđičnim oboljenjima. Neka od oboljenja zahtevaju skupe dijagnostičke procedure i terapiju. Ljudski organizam je adaptiran na svoju sredinu što uključuje i način ishrane kao i spektar nutrijenata koji odgovaraju njegovom genetskom sklopu. U toku adaptacije organizam se prilagođava na taj način što povećava ekspresiju proteina koji učestvuju u metaboličkom putu nutrijenata dostupnih u okruženju u kome se nalazi. Zadatak nutrigenomike je upravo otkrivanje načina aktiviranja gena, modifikacija metaboličkog puta i modifikacija ishrane ².

Zasluga nutrigenomike je podizanje svesti o uticaju ishrane na nastanak hroničnih oboljenja sa izuzetno visokom incidencijom u čitavom svetu. Rezultat edukacije i istraživanja je koncept „funkcionalne ishrane” koji označava ishranu koja je raznovrsna i sadrži pored tradicionalnih nutrijenata i one koji imaju protektivni efekat na zdravlje. Ona se uglavnom bazira na antioksidansima, bioaktivnim peptidima, probiotičkim bakterijama, visokoapsorbantnim kalcijumom, ko-njugovanom linolinskom kiselinom itd ⁵.

Do sada je dokazan uticaj pojedinih nutrijenata koji mogu usloviti pojavu bolesti kao što su: tumor dojke, tumor prostate, infarkt miokarda, dijabetes melitus, osteoporoza,

reumatoidni artritis, neka neurološka oboljenja, itd. Funkcionalna ishrana teži da pažljivim odabirom nutrijenata utiče na nastanak i razvoj ovih bolesti i sa te tačke gledišta bliža je farmaceutskim preparatima nego hrani. Na taj način dolazimo do zaključka da su koncept nutrigenomike, strategije istraživanja i klinička primena slični i da se preklapaju sa onima u farmakogenomici. Veruje se da će se u budućnosti ove dve nauke uspešno kombinovati u cilju terapije teških bolesti ⁹.

Trenutno se nalaze u prodaji proizvodi koji snižavaju holesterol, mleko bez laktoze i probiotički jogurti. Upravo zbog toga što se ovakvi proizvodi u prodaji nalaze zajedno sa tradicionalnim proizvodima postavlja se pitanje etičnosti, jer su dostupni široj populaciji i postoji šansa da ne odgovaraju svim kupcima. Dovodi se u pitanje i etičnost reklama koje nisu dovoljno informativne i imaju za cilj zaradu. Nastavak istraživanja i dalja promocija trenda uvođenja funkcionalne hrane u ishranu opšte populacije zahtevaće zakonsku regulativu koja će obezbediti da se ciljevi ovakve ishrane kreću u željenom smeru. Pored ispitivanja bezbednosti i kvaliteta hrane, potrebno je sprovesti istraživanja koja će ispitati uticaj takvih proizvoda na organizam kao i potencijalne nuspojave pre puštanja u promet. Međutim, postavlja se pitanje da li to podrazumeva obavezu da potrošač pročita i strogo se pridržava uputstva za pripremu i korišćenje funkcionalne hrane pre svakog obroka, da se konsultuje sa lekarom pre planiranja kupovine proizvoda, kao i gde je granica između koristi i zloupotrebe ^{10, 11}.

Primena nutrigenomike

Nutrijenti utiču na različite načine na strukturu gena i trenutno se vrše istraživanja o uticaju različitih nutrijenata na zdravlje. Glavni cilj istraživanja je da se nađe način da se na osnovu genetskog profila predvidi i spreči nastanak hroničnih bolesti.

Neki vitamini (kao što su tokoferol i biotin), minerali (kao što je cink) i bioaktivne supstance prisutne u hrani (kao što su kahektini i flavoni), dokazano utiču na strukturu i ekspresiju gena. Suficit vitamina D dokazano utiče na izmenu stabilnosti mRNK. Najnovija istraživanja pokazuju da unos gvožđa u količini većoj ili jednakoj 15 mg dnevno smanjuje incidenciju poremećaja DNK molekula kod mladih osoba ¹². Fenech i sar. ⁸ dokazali su u opsežnom istraživanju 2005. godine sprovedenom na zdravim osobama da nutrijenti prisutni u optimalnim koncentracijama, kao što su vitamin B12, folat, niacin, vitamin E, retinol i kalcijum smanjuju incidenciju oštećenja DNK molekula, dok suficit riboflavina, pantotenske kiseline i biotina povećavaju incidenciju oštećenja DNK molekula i to čak u istom nivou kao što to čine neki genotoksični i karcinogeni hemijski agensi ^{5, 6, 8}. Još neki od kancerogenih sastojaka hrane su: aflatoksin B1, fumonizin B1, zeralenon, ohratoksin (pronađen čak i u humanom mleku), organohlorini preparati prisutni u mesu, ribi, siru, ulju), aditivi u hrani, itd ⁹. Alkohol se, takode, pokazao kao faktor rizika od pojedinih karcinoma, što predstavlja zabrinjavajući podatak ukoliko se uzme u obzir količina unosa u opštoj populaciji ^{9, 13}.

Jedan od agenasa koji je poslednjih godina veoma zainteresovao naučnike je resveratrol, fitoaleksin, ligand za transkripcione faktore koji direktno utiče na gensku ekspresiju. Vršena su *in vitro* ispitivanja na ćelijama androgen-senzitivnim humanim ćelijama adenokarcinoma prostate (LNCaP) u kojima je dokazan njegov inhibicioni uticaj na rast malignih ćelija. Daljim ispitivanjem se pokazalo da je inhibicija nastala u transkripciji svih gena koji su pod kontrolom androgena. Pored mišljenja da se resveratrol može koristiti u prevenciji tumora prostate, na osnovu *in vivo* istraživanja na životinjama, smatra se da on ima protektivni uticaj na kardiovaskularne funkcije, da smanjuje nivo šećera u krvi i da ima antiinflamacijski efekat. Resveratrol se može naći u grožđu, borovnicama, kikirikiju i crnom vinu¹⁴.

Esencijalni nutrijent rastvorljiv u vodi, holin, utiče na puteve transdukcije i strukturu hromatina i na taj način indirektno utiče na gensku ekspresiju. Deficit holina može imati uticaja na nastanak oboljenja jetre, ateroskleroze i nekih neuroloških poremećaja, dok suficit može imati udela u nastanku adenoma kolona. Neke od ovih tvrdnji su potvrđene u praksi na slučaju bolesnika koji su imali nizak unos holina, što je za posledicu imalo masnu jetru, opterećenje jetre i mišića, dok neki od bolesnika nisu imali posledica. Takođe, dokazana je veća predispozicija za razvoj deficita holina i posledičnih simptoma u slučaju žena sa veoma čestim SNP (mesto polimorfizma – MTHFD1-G1958A), kao i veća šansa da njihovo potomstvo ima defekt neuralne tube. Holin se može naći u namirnicama kao što su: grejpfrut, pasulj, riba, pileće meso, bademi, kikiriki, itd.^{15,16}.

Jedan od gena koji se najviše istražuje u nutrigenomici jeste gen koji kodira enzim metilentetrahidrofolat reduktazu (MTHFR), uključen u metabolički put kojim folati dovode do smanjenja količine homocisteina u odnosu na količinu metionina. Posledica toga je smanjenje sklonosti ka trombogenezi. Postoje dve varijante gena koje snižavaju kinetiku MTHFR. Na taj način se dolazi do zaključka da se reaktivnost MTHFR gena kontroliše zavisno od količine dva esencijalna nutrijenta: folata koji predstavlja supstrat za MTHFR i riboflavina koji predstavlja kofaktor MTHFR^{6,17}.

Folati i folna kiselina mogu se naći u namirnicama kao što su spanać, jetra, suncokretovo seme, špagla, pasulj, kukuruzne pahuljice, itd. Folna kiselina koja se prirodno nalazi u hrani osetljiva je na visoku temperaturu i UV zračenje i rastvorljiva u vodi. Poremećaji u unosu folata mogu dovesti do oboljenja srca, poremećaja u reprodukciji, gojaznosti, tumora, depresije, infektivnih bolesti, itd. *In vitro* i *in vivo* studije pokazale su da deficijencija folata izaziva ekspresiju fragilnih mesta na hromozomu, prekide u hromozomima, višak uracila u DNK, mikronukleusne formacije i hipometilaciju DNK. Fenech i sar.⁸ dokazali su 2005. godine da je deficijencija folata odgovorna za povećani rizik od tumora dojke. Dokazano je i da blaga deficijencija folata ima jače efekte na nestabilnost hromozoma od mutacija na BRCA1 i BRCA2 genima koji su specifični za tumor dojke¹⁸.

Intervencije na bolesnicima pokazale su da su mikronukleusne formacije smanjene na minimum nakon unosa više od 200–400 mikrograma folne kiseline dnevno i više od 2 mikrograma vitamina B12 dnevno. Pokazalo se da je unos

ovih nutrijenata bio važniji kod ljudi sa sniženim procentom apsorpcije i metabolizma ovih vitamina, čemu je uzrok uglavnom starenje¹⁹.

Folna kiselina utiče na metilaciju DNK molekula, tako da je dokazana povećana incidencija karcinoma u populaciji kod koje je smanjen njen unos. Klinička istraživanja daju različite rezultate. Dokazano je da folna kiselina smanjuje rekurentni kolorektalni tumor, dok je u drugoj studiji dokazano da multivitaminski preparati, vitamin C, vitamin E kao i folna kiselina nemaju uticaj na smanjenje incidencije tumora pluća, sem minimalnog smanjenja incidencije pri korišćenju vitamina E²⁰. U skorijim studijama se postavlja pitanje da li folna kiselina povećava rizik od poremećaja kognitivnih funkcija i pojave kolorektalnog karcinoma^{21–23}.

Politika američke vlade iz 1996. godine, kojom je dozvoljeno obogaćivanje proizvoda od žitarica folnom kiselinom, kao i preporučen unos od 400 mikrograma folne kiseline dnevno trudnicama sa genetskim opterećenjem (koje nosi rizik od defekta neuralne tube pre začeća i tokom rane trudnoće) dala je dobre rezultate. Etiologija ove bolesti leži u još uvek nedovoljno razjašnjenim genetskim defektima i poremećajima u metaboličkom putu²⁴. Dokazano je i da unošenje folata smanjuje incidenciju spontanog abortusa²¹.

Od ranije je poznat uticaj nutrijenata kao što su vitamini E4, D5 i B6 na rast ćelija tumora dojke *in vitro* čime je dokazan veliki uticaj ishrane na nastanak i razvoj ove bolesti. Takođe, dokazano je da povećan unos ribljeg ulja ima protektivan efekat kada je u pitanju razvoj tumora dojke. Najbolji dokaz je porast incidencije tumora dojke u populaciji žena u Japanu poslednjih 40 godina nakon što se u ishrani evidentno smanjio unos ribe i povećao unos biljnih ulja bogatih polinezasićenim masnim kiselinama²⁵. Takođe, primećena je povećana incidencija tumora dojke u populaciji Eskima sa Aljaske u poslednjih 20 godina, što je posledica uvođenja drugačije ishrane sa većom količinom polinezasićenih masnih kiselina²⁶.

Pored genetske predispozicije veruje se da je ishrana jedan od važnih faktora koji mogu aktivirati ove gene ili ih održati u „tihom” stanju. Trenutno se vrše istraživanja sa ciljem otkrivanja nutrijenata i načina njihovog uticaja na ćelije. Na animalnim modelima je dokazan uticaj polinezasićenih masnih kiselina (PMK) na nastanak, progresiju i metastazu tumora dojke. Polinezasićene masne kiseline, kako je dokazano u skorijim studijama, utiču na aktivnost receptora epidermalnog faktora rasta koji je uključen u regulaciju onkogena kao što su c-myc, c-fos, neu/c-erb-b2 koji utiču na progresiju tumora²⁷. Kod miševa je dokazano da paralelan unos PMK i koenzima Q10 produžava životni vek, što nas vraća na antioksidante i njihov uticaj na genetsku osnovu bolesti. Pokazalo se tačnim da koenzim Q 10 ima protektivan uticaj ne samo na tumor dojke već i kada su u pitanju mnoge bolesti starenja, jer potencijalno deluje na očuvanje integriteta dvolančane DNK²⁸.

Dokazano je da izvesni nutrijenti imaju protektivni efekat kada je u pitanju nastanak oboljenja oka izazvanih starenjem (makularna degeneracija i katarakta). Zbog stalne izloženosti oka zracima sunca ono je osetljivo na oksidativni stres što za posledicu ima alteracije u genomu i promene na

oku. Takođe, evidentno je da se ova oboljenja javljaju u porodicama, kao i među blizancima. Antioksidanti kao što su vitamin C, vitamin E (seme suncokreta, orasi, bademi, lešnici, spanać, paradajz, itd.) i cink (semenke različitih vrsta i žitarice) imaju protektivan efekat u oba slučaja. Takođe, karotenoidi mogu delovati protektivno jer se oni akumuliraju u retini, gde nakon formiranja makularnog pigmenta, kao i nakon gomilanja u sočivu, prave sloj filtera za plavi spektar svetlosti. Dokozaheksaenoična kiselina (polinezasićena masna kiselina) izuzetno je važna za očuvanje retine²⁹.

Hughes-Fulford i sar.³⁰ dokazali su da linoleinska i arahnoidonska masna kiselina izazivaju povećani rast ćelija tumora prostate PC-3, dok oleinska kiselina i eikozapentenoična kiselina smanjuju njegov rast. Daljim istraživanjem je pronađeno da dodatak arahnoidonske kiseline izaziva istovremeni porast transkripcije c-fos gena koji utiče na propagaciju rasta ćelija. Eikozapentenoična kiselina (EPA) koja pripada omega-3 polinezasićenim masnim kiselinama kao prirodni sastojak ribljeg ulja smanjuje inflamaciju u *in vitro* i *in vivo* uslovima. Ovakav nalaz se može primeniti u lečenju i prevenciji bolesti kao što je osteoartritis jer je EPA izuzetno uspešna u redukovanju ekspresije gena u hondrocitima koji kodiraju enzime čija je funkcija degradacija hrskavice³¹.

Uz pomoć *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) režima ishrane postignuti su mali koraci u borbi protiv hipertenzije, međutim, u studijama koje su uzele u obzir dugoročni učinak ovakve ishrane pokazalo se da se moraju pronaći efektivniji režimi ishrane za dugoročnu redukciju krvnog pritiska³². Pretpostavlja se da odgovor leži u tome što DASH režim ishrane utiče primarno na osobe sa AA genotipom za angiotenzinogen, dok je manje efektivna kod osoba sa GG genotipom. Varijanta gena (AA varijanta) za angiotenzinogen kodira cirkulišući ANG protein koji zatim utiče na povećanje krvnog pritiska^{33, 34}.

Nutrigenomika nudi rešenje za kardiovaskularna oboljenja i preko modifikacije metabolizma Apo-A1 lipoproteina koji igra centralnu ulogu u nastanku i razvoju koronarnog oboljenja srca. Zamena G kodona A kodonom (75 G→A) u promotoru za Apo-A1 povezana je sa povišenim koncentracijama HDL holesterola, mada se oko ove tvrdnje još uvek vodi polemika, kao i oko nutrijenata koji bi ovakvu alteraciju mogli da izazovu. Neke studije pokazuju da je moguć uzrok ovakve alteracije unos polinezasićenih masnih kiselina, koje ne remete metabolizam samo ovog gena, već i gena koji kodiraju nekoliko enzima koji učestvuju u lipidnom metabolizmu i metabolizmu ugljenih hidrata. Evidentno je da su ovakve alteracije potpomognute unosom alkohola i pušenjem³⁵.

Budućnost i etika

Nutrigenomika se trenutno bavi definisanjem povezanosti između nutrijenata i odgovarajućih režima ishrane sa bolestima čija je genetska osnova poznata, a razvojem ove nauke i novim istraživanjima doći će do napretka medicine. Razvojem nutrigenomike započeto je sa komercijalizacijom suplemenata u ishrani. Neke laboratorije širom Amerike započele su sa marketinškom kampanjom genotipizacije i naknadnim savetovanjem za ishranu. Ovakve usluge dostu-

pne su osobama širom sveta. S obzirom da su usluge ovakve vrste nove, naučnici postavljaju etička, legalna i socijalna pitanja (*ethical, legal and social issues – ELSI topics*) s obzirom da je sama genotipizacija velikom delu stanovništva nedostupna usled visoke cene. Još jedno etičko pitanje jeste bezbednost genoma individue nakon poveravanja informacija privatnim laboratorijama, kao i ko će sve biti u kontaktu sa tim informacijama. Kanada je jedna od zemalja čiji su stanovnici započeli sa korišćenjem usluga koje nude laboratorije i istraživanja pokazuju da veliki udeo stanovništva veruje u to da su koristi nutrigenomike veće od eventualne štete, dok lekari iste zemlje iskazuju sumnju. Pored sumnje u korist, lekari sumnjaju u mogućnost tako brze integracije Internet usluga u sistem zdravstva. Naravno, koristi nutrigenomike su ogromne, međutim, postavlja se pitanje da li je nauka toliko odmakla da se sa kliničkih ispitivanja može preći odmah na usluge preko Interneta bez ličnog kontakta sa bolesnikom. Obe strane se slažu da je potrebno veće upoznavanje stanovništva sa realnim mogućnostima nutrigenomike i o tome dokle se za sada stiglo sa istraživanjima. Nutrigenomika je oblast u kojoj se nauka susreće sa industrijom i naučnici se utrkuju u patentiranju svojih pronalazaka. Takva žurba i uticaj industrije i njenih pravila zapostavlja bolesnike^{11, 36–38}.

Budućnost nutrigenomike leži u pronalaženju novih metoda ispitivanja za bioaktivne nutrijente, pronalaženje načina za sprovođenje ispitivanja populacije koje će biti dostupno svima. Takođe, važno je da se shvati kako metabolizam nutrijenata utiče na genski polimorfizam, kao i da se pronađu novi biomarkeri koji će u *in vivo* uslovima potvrditi delovanje nutrijenata^{39, 40}.

Animalni modeli ukazuju na mogućnost da se modifikacijom ishrane majke pre i u toku trudnoće može programirati šema ekspresije gena u embrionu koja će se održati sa godinama i sprečiti ili ublažiti nastanak bolesti². Takve tvrdnje potiču iz 1996. godine kada su Joseph i Kramer⁴¹ primetili fenomen malnutricije i metaboličkog imprintinga na animalnom modelu koji uslovljava poremećaj gena u potomstvu majki koje su se nepravilno hranjene u toku trudnoće. Pretpostavlja se da se taj primer može primeniti i na ljudsku populaciju jer ishrana majke utiče na genetski profil deteta⁴¹. Ovakav način „genske terapije” bio bi izuzetno uspešan, jer bi se primenio na čitav organizam bez komplikacija koje nosi injektovanje vektora genske terapije u krvotok odraslog čoveka.

Takođe, veruje se da će se pravilnom ishranom majki povećati lučenje korisnih elemenata u mleku koji su od izuzetnog značaja u ishrani, pravilnom razvoju i zdravlju odojčeta⁴². Neki od tih elemenata mogu imati protektivno i antioksidativno dejstvo i umanjiti ili eliminisati toksične efekte koje mogu proizvesti rezidue kontaminenata prisutnih u majčinom mleku^{43, 44}.

Genomske tehnologije omogućiće, takođe, da se odredi tačna količina potrebnog unosa pojedinih nutrijenata, kao i njihova toksična doza². Veruje se da će se pravilnom ishranom sprečiti pojava gojaznosti, što bi u kombinaciji sa promovisanjem i prihvatanjem zdravog načina života dovelo do smanjenja incidencije brojnih oboljenja^{13, 45}.

Zaključak

Medicina prošlog veka u prvi plan je stavila farmaceutske proizvode i samim tim su lekari pripremani da bolesniku mogu da pomognu pre svega medikamentnom terapijom.

Nutrigenomika sa sobom donosi revolucionarne promene u ishrani, kako u kliničkoj praksi, tako i u svakodnevnom životu, jer omogućava ishranu baziranu na genetskoj struktu-

ri svake individue, posebno u cilju prevencije, bolničku ishranu modifikovanu za svakog bolesnika na osnovu genetskog statusa i dijagnoze, kao i bolje prilagođenu ishranu šire populacije sa dodatkom mikronutrijenata koji povećavaju korist, a smanjuju neželjene efekte hrane.

Nutrigenomika koja nudi usavršavanje Hipokratove teorije da se bolesti najuspešnije leče adekvatnom ishranom, predstavlja šansu za pametniju, efikasniju i uspešniju prevenciju i lečenje oboljenja.

L I T E R A T U R A

1. *Afman L, Müller M.* Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc* 2006; 106(4): 569–76.
2. *Stover PJ, Caudill MA.* Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *J Am Diet Assoc* 2008; 108(9): 1480–7.
3. *Innes J.* Diet and disease: exploring the link through nutrigenomics. *Can Vet J* 2006; 47(1): 68–70.
4. *Gillies PJ.* "Nutrigenomics: The Rubicon of molecular nutrition." *J Am Diet. Assoc.* 2003; 103(12): S50–5.
5. *Pajović BS.* Nutrigenomics. *Genetika* 2008; 40(1): 67–74.
6. *Mead MN.* Nutrigenomics: The Genome-Food Interface. *Environ Health Perspect* 2007; 115(12): A583–9.
7. *Baghurst KI, Record SJ.* A computerised dietary analysis system for use with diet diaries or food frequency questionnaires. *Community Health Stud* 1984; 8(1): 11–8.
8. *Fenech M, Baghurst P, Luderer W, Turner J, Record S, Ceppi M, et al.* Low intake of calcium, folate, nicotinic acid, vitamin E, retinol, beta-carotene and high intake of pantothenic acid, biotin and riboflavin are significantly associated with increased genome instability—results from a dietary intake and micronucleus index survey in South Australia. *Carcinogenesis* 2005; 26(5): 991–9.
9. *Radaković SS, Šurbatović M, Radaković A, Pavlica M.* Nutrigenetics - the role of nutrition and heritage in the development and prevention of malignant disease. *Vonosanit Pregl* 2004; 61(1): 65–70. (Serbian)
10. *Kaput J, Perlina A, Hatipoglu B, Bartholomew A, Nikolsky Y.* Nutrigenomics: concepts and applications to pharmacogenomics and clinical medicine. *Pharmacogenomics* 2007; 8(4): 369–90.
11. *Chadwick R.* Nutrigenomics, individualism and public health. *Proc Nutr Soc* 2004; 63(1): 161–6.
12. *Prá D, Bortoluzzi A, Müller LL, Hermes L, Horta JA, Maluf SW, et al.* Iron intake, red cell indicators of iron status, and DNA damage in young subjects. *Nutrition* 2011; 27(3): 293–7.
13. *Stojanović D, Visnjić A, Mitrović V, Stojanović M.* Risk factors for the occurrence of cardiovascular system diseases in students. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(6): 453–8. (Serbian)
14. *Wang TTY.* DNA Microarray in Nutrigenomics and Cancer Prevention Research: Elucidating Molecular Signatures of Cancer Preventive Phytochemicals. *Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects*; 2010; 16: 13–8.
15. *da Costa KA, Gaffney CE, Fischer LM, Zeisel SH.* Choline deficiency in mice and humans is associated with increased plasma homocysteine concentration after a methionine load. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(2): 440–4.
16. *da Costa KA, Kozjreva OG, Song J, Galanko JA, Fischer LM, Zeisel SH.* Common genetic polymorphisms affect the human requirement for the nutrient choline. *FASEB J* 2006; 20(9): 1336–44.
17. *Ng X, Boyd L, Dufficy L, Naumovski N, Blades B, Travers C, et al.* Folate nutritional genetics and risk for hypertension in an elderly population sample. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2009; 2(1): 1–8.
18. *Beetstra S, Salisbury C, Turner J, Altree M, McKinnon R, Suthers G, et al.* Lymphocytes of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with or without breast cancer, are not abnormally sensitive to the chromosome damaging effect of moderate folate deficiency. *Carcinogenesis* 2006; 27(3): 517–24.
19. *Fenech M.* The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res* 2001; 475(1–2): 57–67.
20. *Slatore CG, Littman AJ, Au DH, Satia JA, White E.* Long-term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E, and folate does not reduce the risk of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(5): 524–30.
21. *Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al.* Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297(21): 2351–9.
22. *Jaszcwinski R, Misra S, Tobi M, Ullah N, Naumoff JA, Kucuk O, et al.* Folic acid supplementation inhibits recurrence of colorectal adenomas: a randomized chemoprevention trial. *World J Gastroenterol* 2008; 14(28): 4492–8.
23. *Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J.* Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(1): 193–200.
24. *Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY.* Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285(23): 2981–6.
25. *Wynder EL, Fujita Y, Harris RE, Hirayama T, Hiyama T.* Comparative epidemiology of cancer between the United States and Japan. A second look. *Cancer* 1991; 67(3): 746–63.
26. *Lanier AP, Kelly JJ, Smith B, Harpster AP, Tanttala H, Amadon C, et al.* Alaska Native cancer update: incidence rates 1989–1993. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(9): 749–51.
27. *Cowing BE, Saker KE.* Polyunsaturated fatty acids and epidermal growth factor receptor/mitogen-activated protein kinase signaling in mammary cancer. *J Nutr* 2001; 131(4): 1125–8.
28. *Quiles JL, Ochoa JJ, Huertas JR, Mataix J.* Coenzyme Q supplementation protects from age-related DNA double-strand breaks and increases lifespan in rats fed on a PUFA-rich diet. *Exp Gerontol* 2004; 39(2): 189–94.
29. *Delcourt C.* Application of nutrigenomics in eye health. *Forum Nutr* 2007; 60: 168–75.
30. *Hughes-Fulford M, Chen Y, Tjandrawinata RR.* Fatty acid regulates gene expression and growth of human prostate cancer PC-3 cells. *Carcinogenesis* 2001; 22(5): 701–7.
31. *Curtis CL, Rees SG, Little CB, Flannery CR, Hughes CE, Wilson C, et al.* Pathologic indicators of degradation and inflammation in human osteoarthritic cartilage are abrogated by exposure to n-3 fatty acids. *Arthritis Rheum* 2002; 46(6): 1544–53.
32. *Miura K, Nakagawa H.* Can dietary changes reduce blood pressure in the long term? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(3): 253–7.

33. *Savica V, Bellinghieri G, Kopple JD.* The effect of nutrition on blood pressure. *Annu Rev Nutr* 2010; 30: 365–401.
34. *Svetkey LP, Moore TJ, Simons-Morton DG, Appel LJ, Bray GA, Sacks FM, et al.* Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *J Hypertens* 2001; 19(11): 1949–56.
35. *Ordovas JM.* Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2): 443S–6S.
36. *Morin K.* Knowledge and attitudes of Canadian consumers and health care professionals regarding nutritional genomics. *OMICS* 2009; 13(1): 37–41.
37. *Caulfield T.* Nutrigenomics patents and commercialization: old wine in a new bottle? *OMICS* 2009; 13(1): 63–7.
38. *Mutch DM, Wabli W, Williamson G.* Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 2005; 19(12): 1602–16.
39. *van Ommen B, Stierum R.* Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13(5): 517–21.
40. *Chávez A, Muñoz de Chávez M.* Nutrigenomics in public health nutrition: short-term perspectives. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 Suppl 1: S97–100.
41. *Joseph KS, Kramer MS.* Review of the evidence on fetal and early childhood antecedents of adult chronic disease. *Epidemiol Rev* 1996; 18(2): 158–74.
42. *Bjelaković LJ, Kocić G, Cvetković T, Stojanović D, Najman S, Pop-Trajković Z, et al.* Alkaline phosphatase activity in human milk during the first month of lactation. *Acta Fac Med Naiss* 2009; 26(1): 43–7.
43. *Stojanović D, Nikić D.* The exposure of the foetus and the breast-fed newborn of women smokers to carcinogenic element of nickel. *Facta Universitatis* 2005; 12(2): 89–92.
44. *Stojanović M, Bojanić V, Mušović D, Milošević Z, Stojanović D, Višnjić A, et al.* Maternal smoking during pregnancy and socioeconomic factors as predictors of low birth weight in term pregnancies in Niš. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(2): 145–50. (Serbian)
45. *Stojanović D, Belojević G.* Prevalence of obesity among children aged 6–7 years in South-East Serbia. *Obes Rev* 2009; 10(3): 262–4.
- Primljen 16. IX 2010.
Revidiran 08. X 2010.
Prihvaćen 08. X 2010.