



prof. Carsten
Carlberg

Jest profesorem biochemii na Uniwersytecie Wschodniej Finlandii w Kuopio. Od 2022 roku kieruje zespołem prowadzącym badania nutrigenomiczne w projekcie ERA Chair WELCOME2 „Creating the Centre of Excellence in Nutrigenomics to optimize health and well-being”, realizowanym w Instytucie Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN.
c.carlberg@pan.olsztyn.pl

GENOM PONAD GENOMEM

Nasza codzienna dieta składa się z węglowodanów, lipidów, białek, minerałów i witamin, które dostarczają energii i służą jako budulec naszego organizmu. Jedzenie jest paliwem naszego życia – bez niego umarlibyśmy w ciągu kilku tygodni.

Carsten Carlberg

Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności PAN w Olsztynie

Nasza dieta jest najbardziej dominującym czynnikiem środowiskowym, na który jesteśmy narażeni, począwszy od łona matki do śmierci. Każdego dnia przepuszczamy przez organizm ponad 1 kg pokarmu, najwięcej spośród wszystkich innych substancji, z którymi mamy bliski kontakt. Sygnały z diety mają bezpośredni kontakt z genomem, tzn. każdego dnia nasze śniadanie, obiad i kolacja „rozmawiają” z naszymi genami. Od ponad 20 lat znamy

sekwencję wszystkich 20 tys. genów człowieka, które niosą informację potrzebną do budowy białek. Wiemy również, że oprócz nich w naszym genomie jest co najmniej tyle samo niekodujących RNA, które nie produkują żadnych białek. W ten sposób weszliśmy w erę postgenomową, w której zapoczątkowano wiele nowych dziedzin badań. Jedną z nich jest nutrigenomika, którą można zdefiniować jako naukę badającą, jak nasze jedzenie („nutri”) wchodzi w interakcję z wszystkimi naszymi genami („genomika”).

Tacy sami, a jednak różni

Blisko 99 proc. genomu wszystkich 8 mld ludzi na Ziemi nie różni się od siebie. Niemniej jednak wszyscy jesteśmy jednostkami, które różnią się oczywistymi cechami, takimi jak wzrost, waga, kolor włosów, skóry



NITR/SHUTTERSTOCK.COM

i oczu, a także właściwościami, takimi jak prawdopodobieństwo zachorowania na taką czy inną chorobę. O ile niektóre cechy, takie jak kolor oczu, są wyraźnie uwarunkowane genetycznie, o tyle ryzyko zachorowania np. na cukrzycę typu 2 jest tylko do 10 proc. zależne od genów, które odziedziczyliśmy po rodzicach, a do 90 proc. uwarunkowane przez czynniki środowiskowe i nasz styl życia. Nasze ciało tworzy 3×10^{13} komórek, które występują w co najmniej 400 różnych wariantach. Tworzą one tkanki mózgu, układu odpornościowego, wątroby i wszystkich innych organów naszego ciała. U danego osobnika każda z jego komórek zawiera ten sam genom, czyli tę samą informację niezbędną do budowy białek. Jednak w różnych typach komórek genom jest pakowany przez białka w gęstą chromatynę („heterochromatynę”) i mniej gęstą chromatynę („euchromatynę”) w specyficznym sposób, tak by możliwy był dostęp tylko do tych genów, które niosą informację o białkach potrzebnych w poszczególnych tkankach. To upakowanie genomu nie wpływa na jego sekwencję DNA, czyli nie powoduje mutacji, i jest określane jako epigenom („epi” – powyżej). Niektóre aspekty epigenomu są determinowane w pierwszych tygodniach ciąży, określanych jako wczesna embriogeneza. W tej bardzo wrażliwej fazie życia są podejmowane ważne decyzje dotyczące kształtowania się narządów, które powinny być niezmiennie do końca życia. To właśnie ta stabilna część epigenomu zapewnia, że komórki mózgowie pozostają komórkami mózgowymi przez całe życie, nie „zmieniają zdania” i nagle przekształcają się np. w komórki nerek produkujące moc. Integralność naszego ciała opiera się na stabilności tego aspektu epigenomu. Istnieje również dynamiczna część epigenomu, gdzie sygnały z wewnątrz i z zewnątrz naszych komórek wpływają na zdolność rozpoznawania niektórych regionów naszego genomu przez wyspecjalizowane białka w jądrze. Sygnały, takie jak te pochodzące ze składników żywności, są w stanie zmienić upakowanie genomu

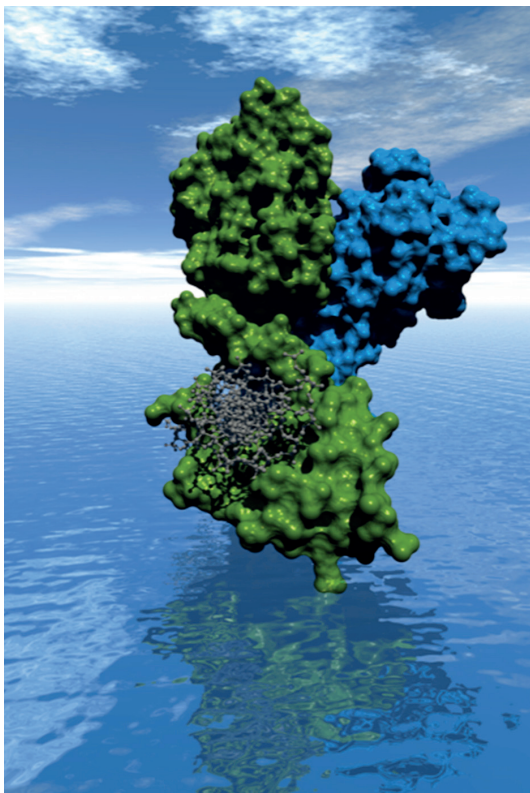
w euchromatynę i heterochromatynę. Te geny, które znajdują się w euchromatynie, mogą być rozpoznawane przez czynniki transkrypcyjne i polimerazy RNA. Oznacza to, że dana komórka wykorzystuje tylko te z 20 tys. genów, do których dostęp umożliwia jej struktura chromatyny. Te średnio 10 tys. genów jest przepisywanych (w drodze transkrypcji) na kopie RNA, które służą komórce jako matryce do syntezy białek. Zmiany w epigenomie mogą wpływać na transkryptom, czyli całkowitą liczbę cząsteczek RNA w naszych komórkach. Wiele sygnałów, które wpływają na epigenom i transkryptom, pochodzi z naszej diety. Dlatego centralnym aspektem badań nutrigenomicznych jest opisanie i zrozumienie, jak składniki pokarmowe wpływają na epigenom i transkryptom komórek, a przez to na ich funkcje. Ten aspekt nutrigenomiki jest często określany jako epigenomika żywieniowa. Każdego dnia przez wybór diety wpływamy na epigenom i transkryptom naszych tkanek i typów komórek. Choroba taka jak cukrzyca typu 2 rozwija się przez lata, a nawet dekady i jest przede wszystkim wynikiem naszych codziennych wyborów w kwestii diety i stylu życia. W podobny sposób inne elementy tzw. zespołu metabolicznego, takie jak wysokie ciśnienie krwi, otyłość trzewna (mierzona przez obwód talii), wysoki poziom tłuszczu (trójglicerydów) i niski poziom lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL – „dobrego” cholesterolu) we krwi, są zależne od naszych decyzji – tego, co jemy i ile się ruszamy.

Zalety witaminy D₃

Jednym ze związków, które są w stanie „rozmawiać” z naszym epigenomem, jest witamina D₃. W rzeczywistości, wystawiając swoją skórę na działanie promieniowania UVB pochodzącego ze słońca, jesteśmy w stanie sami ją wyprodukować. Jednak spędzanie dużej ilości czasu w pomieszczeniach, noszenie ubrań i używanie ekranów przeciwsłonecznych, a także niska

ACADEMIA PANORAMA Epigenomika żywieniowa

Krystaliczna struktura kompleksu receptorów witaminy D (zielony) i retinoidu (niebieski) połączona z DNA



intensywność promieniowania słonecznego w miesiącach zimowych sprawiają, że wiele osób ma niedobór witaminy D. Tak zwany status witaminy D jest mierzony przez najobfitszy metabolit witaminy D, 25-hydroksywitaminę D₃ (25(OH)D₃), w surowicy krwi. Według Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego status witaminy D powinien wynosić co najmniej 75 nM (idealnie 100 nM), stężenie 25(OH)D₃ poniżej 50 nM uważa się za niedobór, a poniżej 30 nM za ciężki niedobór. Na całym świecie ponad 1 mld ludzi ma niedobór witaminy D. Jako porównanie – średni stan witaminy D w populacji w Polsce oszacowano na 46 nM, co oznacza, że wiele osób w kraju cierpi na niedobór tego związku i wymaga suplementacji, szczególnie w miesiącach zimowych. Można jednak się zastanawiać, czy poziom progowy statusu witaminy D jest najlepszym punktem odniesienia do obliczania zapotrzebowania na nią u poszczególnych osób. Każdy z nas jest indywidualnym przypadkiem i sposób, w jaki ta witamina wpływa na odpowiedź epigenomu i transkryptomu w naszych komórkach, będzie się różnił. W oparciu o naszą koncepcję indeksu odpowiedzi na witaminę D ludzi można podzielić na silnie, średnio i słabo reagujących na nią. Szacuje się, że jedna na cztery osoby zalicza się do grupy o słabej odpowiedzi na ten związek. Cechuje nas zatem indywidualne zapotrzebowanie na suplementację witaminą D₃, w szczególności w miesiącach zimowych. Osoby o silnej odpowiedzi potrzebują mniej i prawdopodobnie poradzą sobie z ogólnie zalecanymi, choć

niskimi jej stężeniami – do 20 µg, a więc 800 jednostek międzynarodowych (IU) dziennie – podczas gdy osoby o słabej odpowiedzi na witaminę D mogą potrzebować do 4000 IU (100 µg) dziennie. Witamina D jest dobrze znana ze swojej roli w kontrolowaniu poziomu wapnia w naszej krwi. Jest niezbędna do przebudowy kości, która odbywa się przez całe nasze życie. Dzieci z jej niedoborem mogą zachorować na krzywicę, a dorośli na osteomalację, czyli zniekształcanie kości przy większym ryzyku złamań. Ponadto witamina D jest niezwykle istotna dla dobrze funkcjonującego układu odpornościowego, który dzieli się na odporność wrodzoną i adaptacyjną. Wrodzony układ odpornościowy stanowi pierwszą linię obrony przed patogenami mikrobiologicznymi, takimi jak bakterie i wirusy. Ponadto komórki wrodzonego układu odpornościowego, takie jak monocyty, makrofagi i neutrofile, są głównymi mediatorami stanu zapalnego. Zapalenie dzieli się na ostre i przewlekłe. Zapalenie ostre trwa do dwóch tygodni i wspiera nasz organizm w walce z patogenami. W zapaleniu przewlekłym nie udaje się usunąć przyczyny szkodliwego stanu zapalnego i niepożądane reakcje trwają przez miesiące, lata, a nawet dekady. Większość poważnych chorób, takich jak cukrzyca typu 2, miażdżyca, choroba Alzheimera i nowotwory, wiąże się z przewlekłym stanem zapalnym. Krótkoterminowo witamina D wspiera ostry stan zapalny, ale długoterminowo przeciwdziała przewlekłemu zapaleniu. Dzieje się to głównie przez „programowanie” epigenomu i transkryptomu monocytów i makrofagów. Te epigenetyczne zdarzenia programujące tworzą w komórkach pamięć, tzn. pamiętają one, na co były narażone. W podobny sposób wszystkie komórki naszego ciała (tj. nie tylko neurony w mózgu) są w stanie zapamiętać zdarzenia związane ze stylem życia, takie jak codzienne reakcje na składniki żywności, aktywność fizyczną i ekspozycję na patogeny.

Krok w stronę medycyny spersonalizowanej

Podstawowym założeniem w naszych projektach jest teoria mówiąca o tym, że witamina D trenuje komórki odpornościowe oraz inne komórki tkanek, tak by lepiej reagowały na różnego rodzaju czynniki środowiskowe. W kontekście finansowanego przez Horyzont 2020 projektu ERA Chair WELCOME2 będziemy prowadzić badanie interwencyjne. Sześćdziesięciu ochotników, mających wczesne objawy zespołu metabolicznego, zostanie poproszonych o dokonanie znaczącej zmiany stylu życia w okresie trzech miesięcy. Poprosimy ich o zwiększenie średniej dziennej aktywności fizycznej, np. przez zwiększenie liczby kroków dziennie do co najmniej 10 tys. Równoległe będziemy suplementować wszystkie osoby witaminą D do bardzo dobrego statusu na poziomie 100 nM.



Projekty z dziedziny nutrigenomiki w dużej mierze opierają się na analizie całego genomu i transkryptomu, która przed wykonaniem sekwencjonowania nowej generacji wymaga sprawdzenia jakości i liczby przygotowanych bibliotek DNA z zastosowaniem technologii mikroprzepływów w urządzeniu Agilent Bioanalyzer

Ponadto planujemy śledzić 10 bardzo zaangażowanych uczestników naszego badania przez okres trzech lat i będziemy pobierać ich próbki krwi co trzy miesiące. Z komórek odpornościowych tych osób (wyzolowanych z próbek krwi) scharakteryzujemy ich epigenom i transkryptom oraz będziemy obserwować, jak zmienia się on wraz ze zmianą stylu życia. W ten sposób zbierzemy od każdego z uczestników ogromne ilości danych molekularnych, które będą analizowane za pomocą metod bioinformatycznych, w tym metod uczenia maszynowego. Kluczowym punktem naszego projektu będzie budowa modeli komputerowych, zwanych cyfrowymi bliźniakami. Koncepcja cyfrowych bliźniaków jest dobrze znana w inżynierii, np. przy budowie samolotów. Oczywiście jest, że wszystkie elementy samolotu, takie jak silniki i skrzydła, muszą być poddawane intensywnym testom zarówno indywidualnie, jak i w połączeniu, by mieć pewność, że samolot będzie latać bez ryzyka dla pilota i jego pasażerów. Testy te są obecnie przeprowadzane głównie przy użyciu cyfrowych modeli komputerowych, które mogą symulować znacznie więcej warunków niż tradycyjny tunel aerodynamiczny. Cyfrowe bliźniaki prawdziwych ludzi są znacznie bardziej złożone od silników samolotów. Dlatego trzeba być realistą i modelować tylko niektóre tkanki i typy komórek. W związku z tym powstaną cyfrowe bliźniaki monocytów i limfocytów, które wyizolujemy z próbek krwi poszczególnych osób. Te komórki odpornościowe mają tę zaletę, że w przeciwieństwie do pozostałych tkanek naszego

organizmu są ruchome. Monocyty i limfocyty krążą po naszym organizmie, komunikując się z wszystkimi organami. W ten sposób komórki odpornościowe reagują na wszystkie zmiany w naszym organizmie i przy wsparciu witaminy D odpowiednio trenują swój epigenom. Co ważne, cyfrowe bliźniaki to nie tylko obliczeniowe opisy funkcji komórek, lecz także możliwość testowania czynników, takich jak stres, infekcje czy ekspozycja na składniki żywności. Podobnie jak w przypadku silników lotniczych możemy dokonywać interwencji *in silico*, czyli przeprowadzać testy wielu czynników w modelu komputerowym bez potrzeby angażowania uczestników badania. Wiąże się to z ograniczeniem wysiłku i niebezpieczeństwa dla ich organizmu oraz oszczędnością środków. Ponieważ każdy z nas jest inny, również nasze cyfrowe bliźniaki będą miały indywidualny charakter. W związku z tym spodziewamy się uzyskać dla każdego uczestnika badania spersonalizowane zalecenia dotyczące zmian stylu życia, które pozwolą zmniejszyć ryzyko wystąpienia lub progresji zespołu metabolicznego. Ponieważ pewne wnioski z modelowania cyfrowych bliźniąt będą miały wymiar ogólny, postaramy się przenieść uzyskane wyniki badań na całą populację. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

Carlberg C., *Nutrigenomics of vitamin D*, „Nutrients” 11/2019.

Carlberg C., Molnár F., *Human Epigenetics: How Science Works*, 2019.

Carlberg C., Ulven S.M., Molnár F., *Nutrigenomics: How Science Works*, 2020.



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 952601