

Αλληλεπιδράσεις γονιδίων- διατροφής στην παχυσαρκία

Δρ. Αργυρίου Αναγνώστης, B.Sc., Ph.D.

Ερευνητής Εθνικού Κέντρου Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης (ΕΚΕΤΑ)

Επιστημονικός Συνεργάτης Ιατρείου Λιπιδίων και Πρόληψης των Καρδιαγγειακών
Νοσημάτων Β' Παιδιατρικής Κλινικής του Α.Π.Θ. Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ

Οι –ωμικές επιστήμες

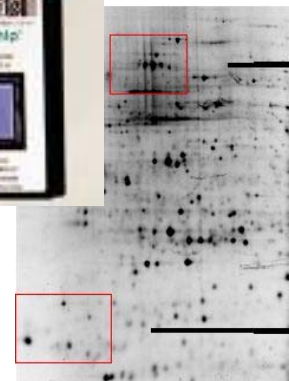
Genomics (DNA)

Transcriptomics

Proteomics

Ionomics

Metabolomics

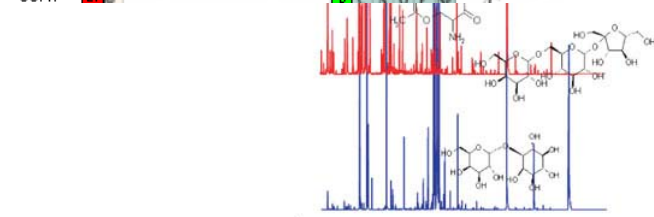
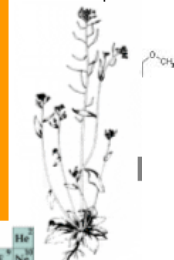


ICP-MS Sample Analysis

Arabidopsis ionome

	Shoot		Seed	
	average	SRSD	average	SRSD
	12	25	0.9	59
	44	22	7.0	31
	860	25	65	23
	12900	22	3283	19
	9700	9	9937	16
	46100	10	10690	22
Ca	49000	5	5645	10
Mg	64	20	32	17
Fe	101	8	42	44
Co	1.9	8	0.3	56
Ni	1.4	19	0.4	39
Cu	1.8	40	1.5	68
Zn	61	23	59	25
As	1	195	1.3	36
Sa	9.3	97	12	49
Mn	5.5	15	1.0	41
Cd	2.0	13	0.4	31

Arabidopsis

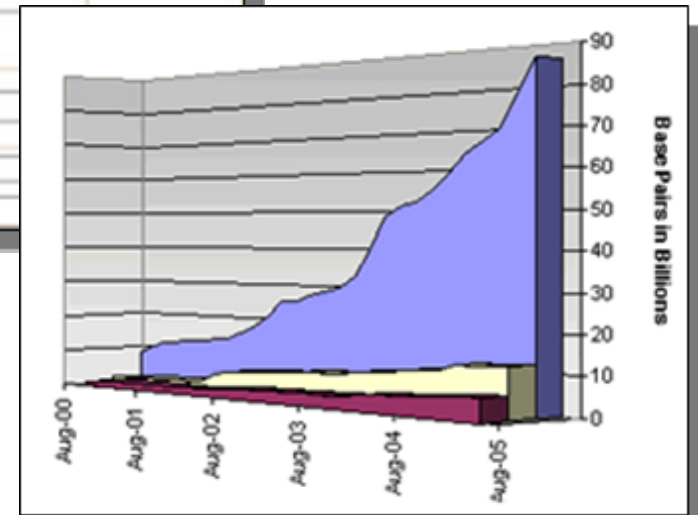
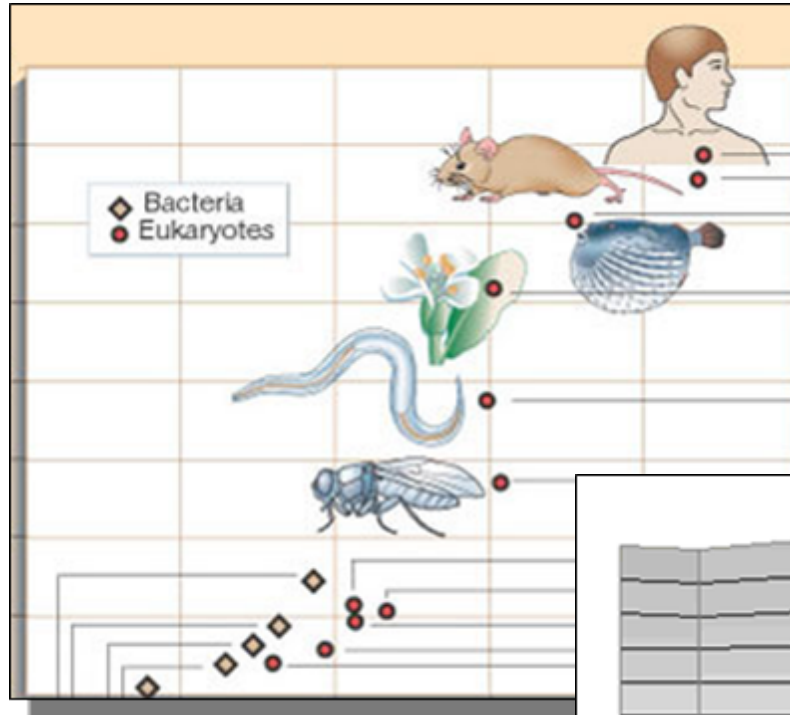


Γονιδιωματική

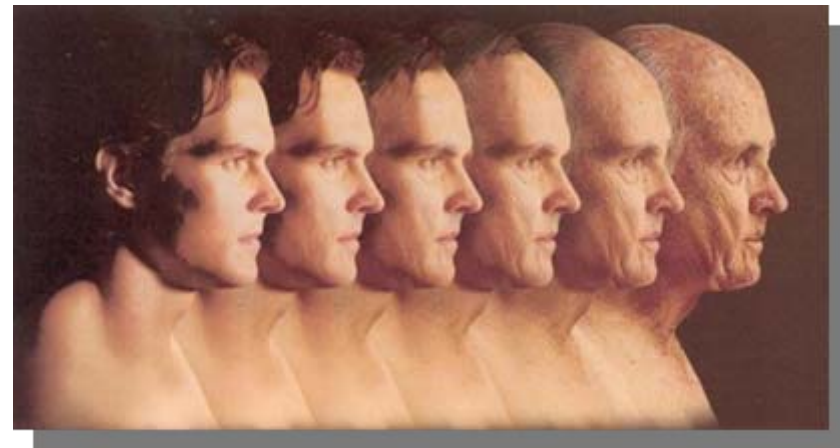
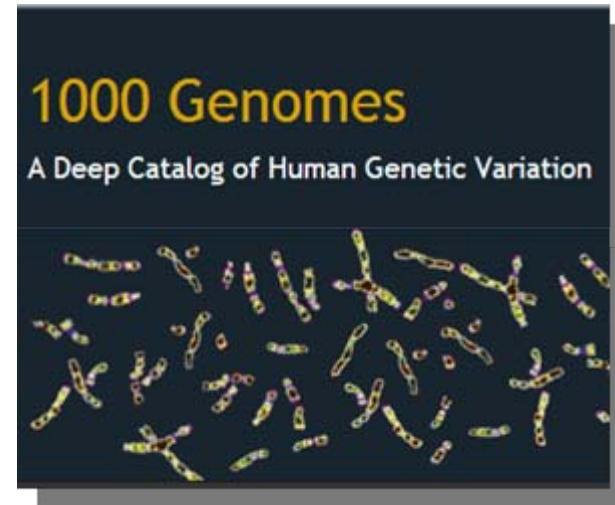
- ❑ Η μελέτη του γονιδιώματος των οργανισμών
- ❑ Το γονιδίωμα είναι το άθροισμα όλων των γονιδίων και του γενετικού υλικού που κληρονομούνται από τους γονείς
- ❑ Το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι όπως ένα βιβλίο
 - Με $3 \cdot 10^9$ γράμματα
 - Αντιστοιχεί σε 5.000 τόμους των 300 σελίδων έκαστος
 - Ένα αντίγραφο αυτού του βιβλίου έχουν σχεδόν όλα τα κύτταρα (με την μορφή του DNA)



Τεχνολογίες Αλληλούχισης DNA



Η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος



Συμπεράσματα

- Είμαστε ίδιοι κατά 99.9% αλλά το 0.1% ανάμεσα στους ανθρώπους μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση μας στην τροφή και στο περιβάλλον
- Αυτές οι μικρές διαφορές μπορούν να εξηγήσουν π.χ. 1) γιατί μερικά άτομα ενώ τρώνε πολύ δεν αυξάνουν αντίστοιχα με άλλους το βάρος τους ή δεν αναπτύσσουν ασθένειες που συσχετίζονται με την παχυσαρκία 2) Την διαφορετική απόκριση σε φαρμακοθεραπείες.

Είμαστε όλοι ίδιοι;

Ηλικιωμένοι



Εγκυμονούσες



Υπέρβαροι - Παχύσαρκοι



Μωρά



Αθλητές



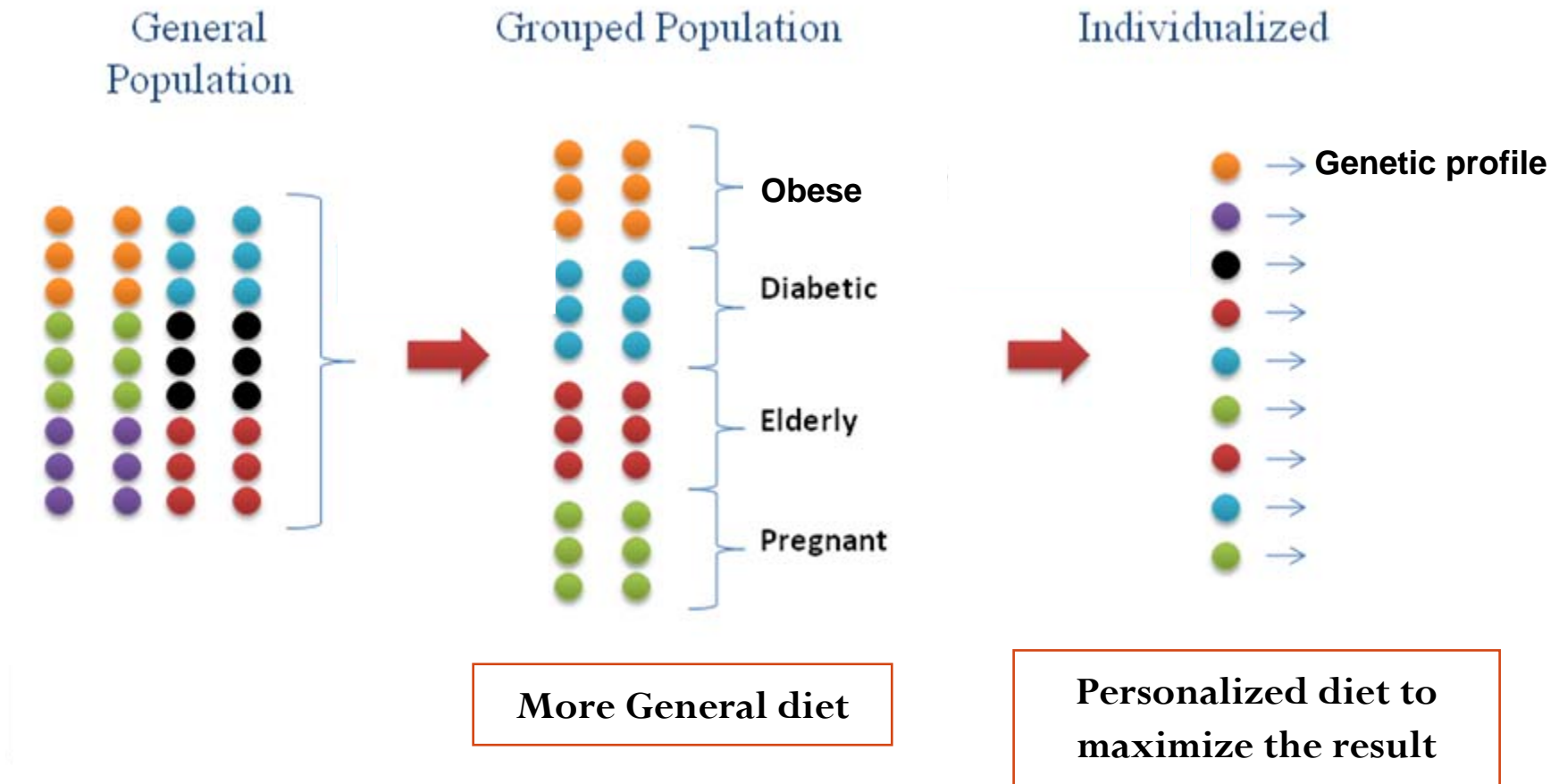
Έφηβοι



Διαβητικοί



Ομαδοποίηση Πληθυσμού

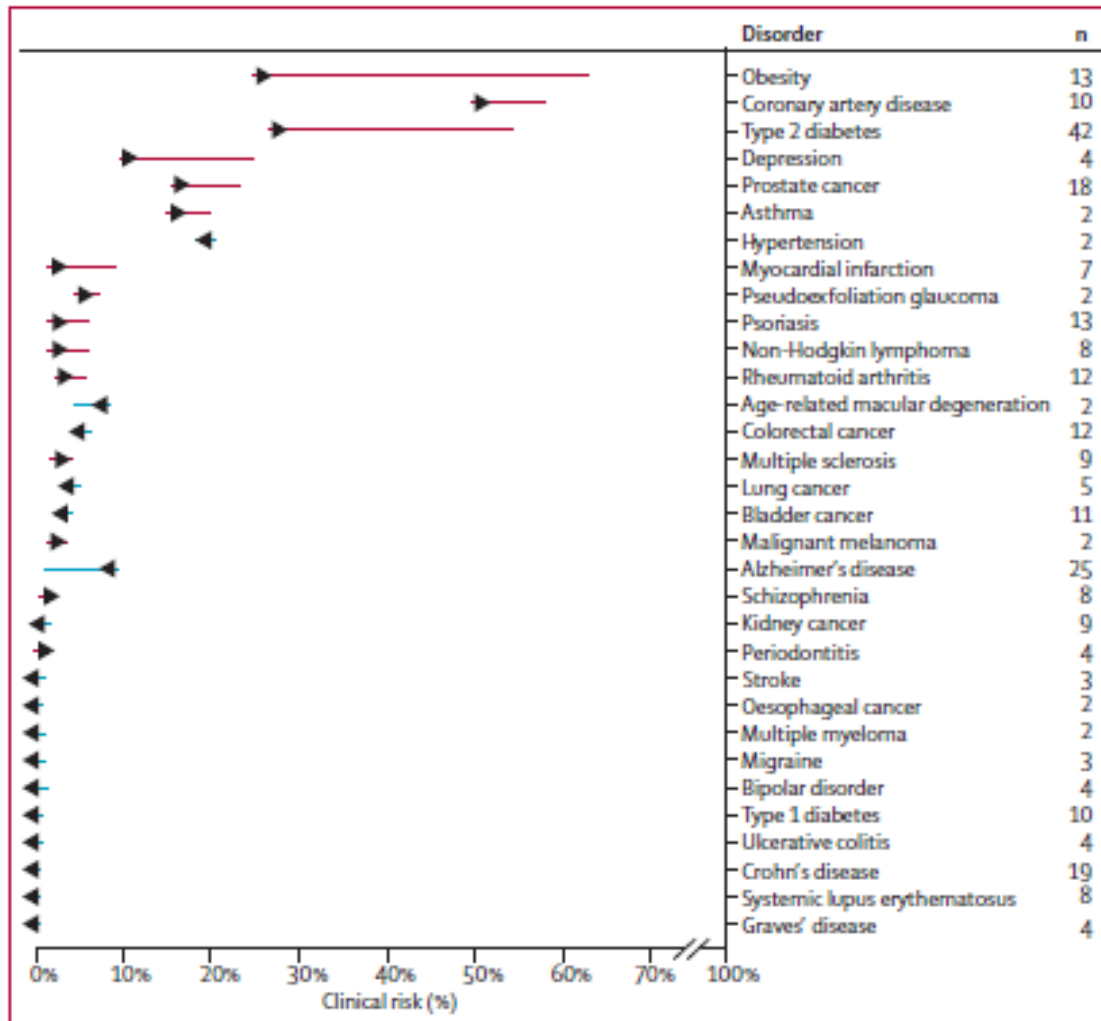


Clinical assessment incorporating a personal genome



Euan A Ashley, Atul J Butte, Matthew T Wheeler, Rong Chen, Teri E Klein, Frederick E Dewey, Joel T Dudley, Kelly E Ormond, Aleksandra Pavlovic, Alexander A Morgan, Dmitry Pushkarev, Norma F Neff, Louanne Hudgins, Li Gong, Laura M Hodges, Dorit S Berlin, Caroline F Thorn, Katrin Sangkuhl, Joan M Hebert, Mark Woon, Hersh Sagreiya, Ryan Whaley, Joshua W Knowles, Michael F Chou, Joseph V Thakuria, Abraham M Rosenbaum, Alexander Wait Zaranek, George M Church, Henry T Greely, Stephen R Quake, Russ B Altman

Lancet 2010; 375: 1525-35



Παρόλα αυτά ο φαινότυπος δεν εξαρτάται μόνο από το γενετικό μας υπόβαθρο

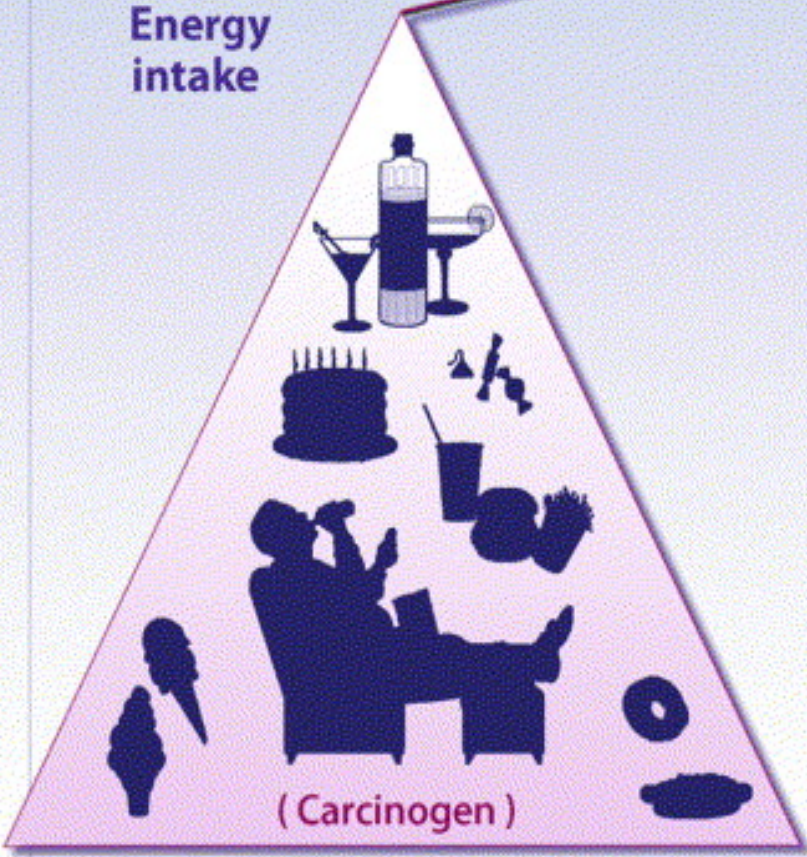
Environment plays an important role in making each person unique

The diagram features a central photograph of a man with dark curly hair and a light blue shirt. Surrounding him are four speech bubbles, each representing an environmental factor: 'Exercise' with a running silhouette, 'Social interactions' with a group of diverse people, 'Diet' with various food items (milk, cheese, vegetables, fruit), and 'Toxins' with a can of poison. The 'Diet' bubble is highlighted with a red circle.

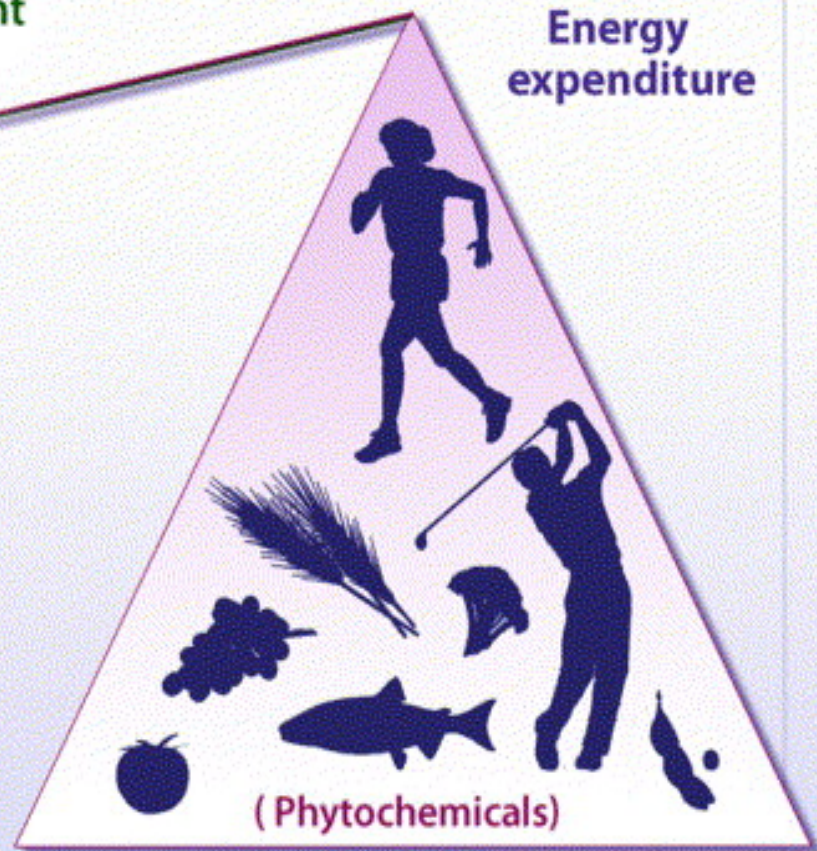
Gene-Nutrient Imbalance

Energy expenditure

Energy intake



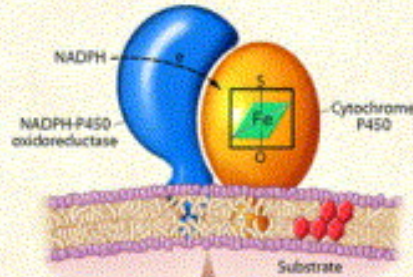
High fat/calories
High n-6 fats
Growth factors



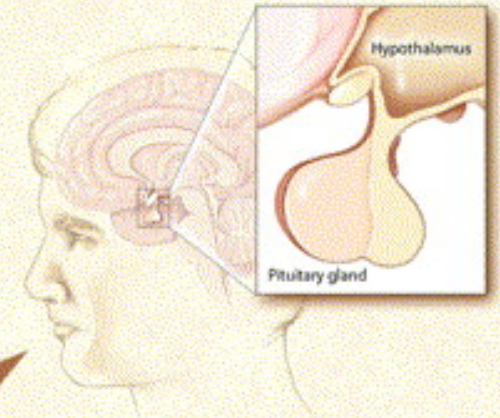
Physical activity
Whole grains
Fruits
Vegetables
Soy protein

Genetic Susceptibility
(Polymorphisms)

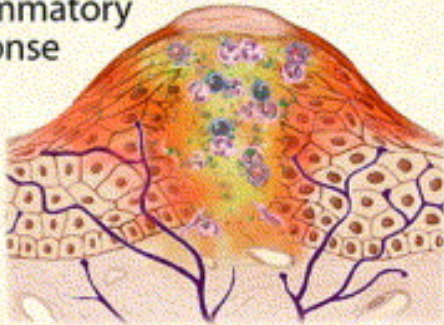
Carcinogen metabolism



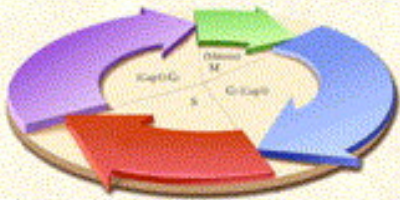
Hormone regulation



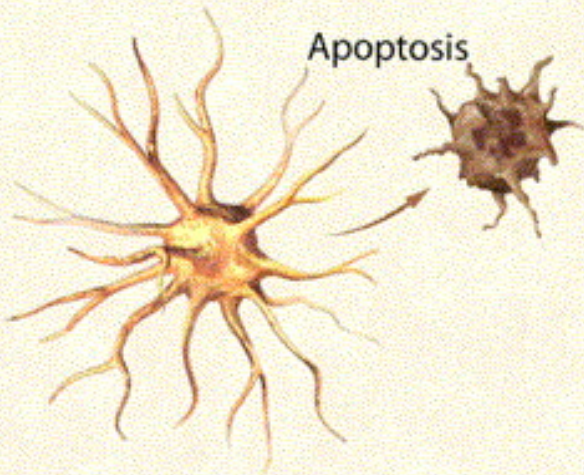
Inflammatory response



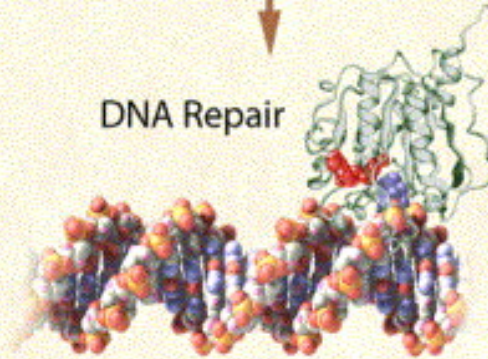
Cell growth cycle



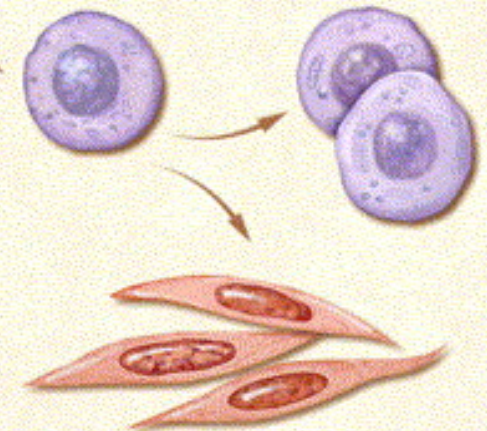
Bioactive food components



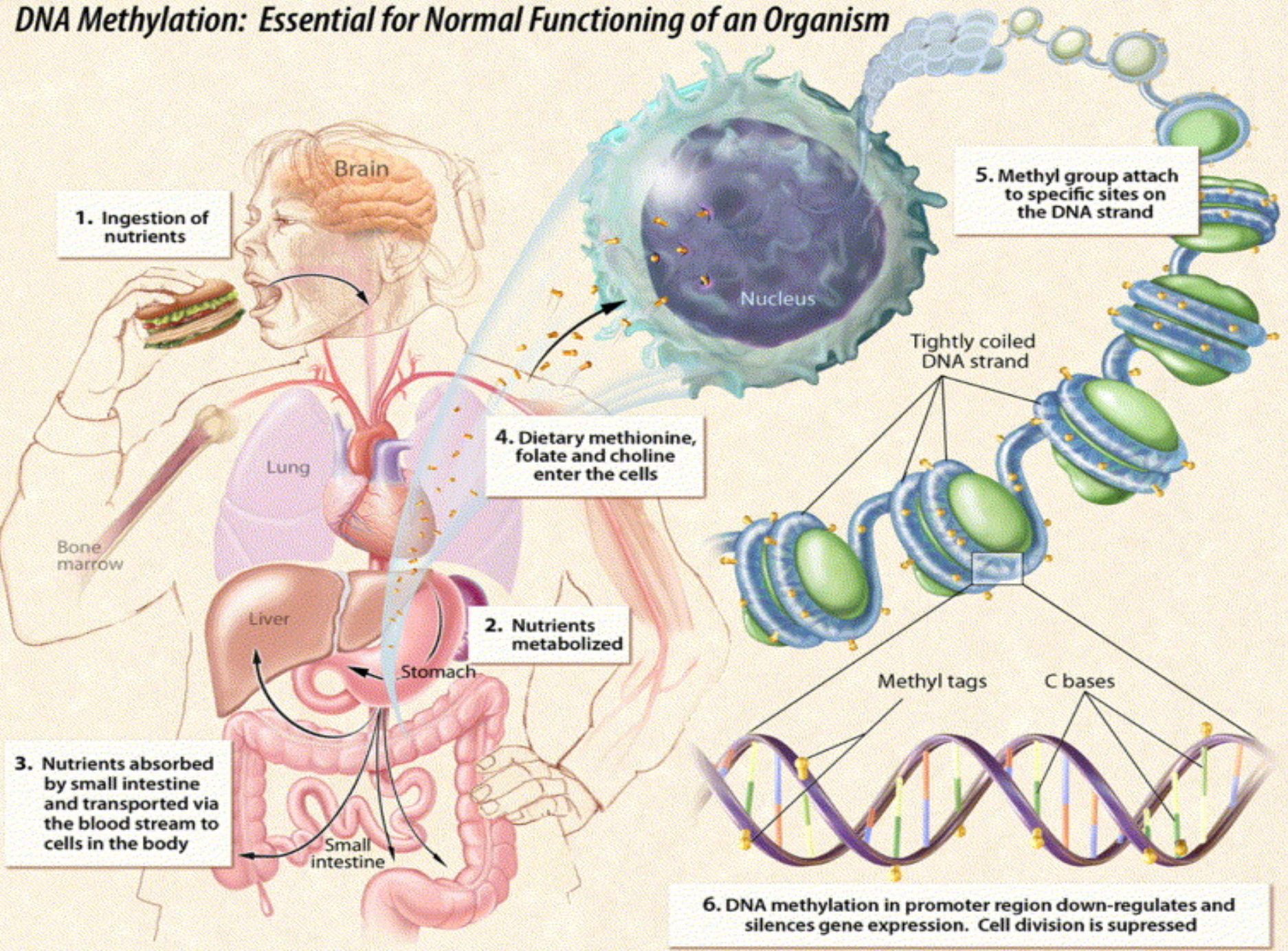
DNA Repair



Cell differentiation



DNA Methylation: Essential for Normal Functioning of an Organism



Επιρροή της διατροφής στην ανάπτυξη

Κίτρινο

Agouti

Προδιάθεση
για διαβήτη
τύπου II,
καρκίνο



Φυσιολογικό

Maternal Supplements with zinc methionine
betaine choline, folate B₁₂

EPIGENETICS AND EPINUTRITION: «EPIGENETIC» FOODS



Artichoke
(Silymarin)



Oleander
(Oleanderin)



Tomato
(Lycopene)



Garlic
(Diallyl sulfide, ajoene,
S-allyl cysteine, allicin)



Carrots
(β -carotenes)



Tea
(Catechins)



Red grapes
(Resveratrol)



Red chilli
(Capsaicin)



Turmeric
(Curcumin)



Cloves
(Eugenol &
isoeugenol)



Honey-bee propolis
(Caffeic acid, CAPE)



**Cruciferous
vegetables**
(Sulforaphane)



Pomegranate
(Ellagic acid)



Ginger
(6-Gingerol)



Basil
(Ursolic acid)



Fennel,
(Anethol)



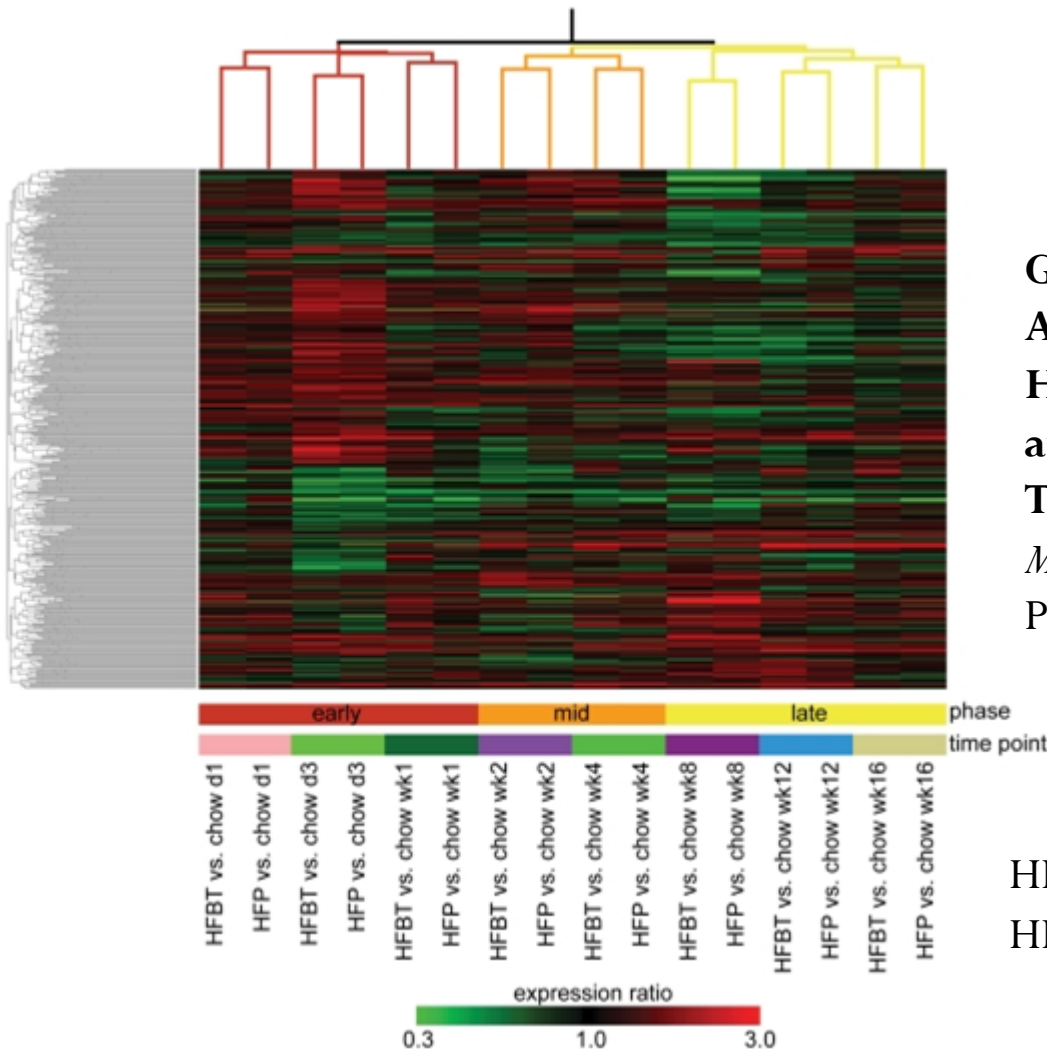
Soybean
(Genistein)



Aloe
(Emodin)

GSTM1, GSTT1, GSTP1, and GSTA1 Polymorphisms and Urinary Isothiocyanate Metabolites following Broccoli Consumption in Humans - *The Journal of Nutrition* 2007

Επιρροή της διατροφής στην έκφραση των γονιδίων



Genome-Wide mRNA Expression Analysis of Hepatic Adaptation to High-Fat Diets Reveals Switch from an Inflammatory to Steatotic Transcriptional Program

Marijana Radonjic et al.

PLoS One. 2009; 4(8): e6646.

HFBT = beef tallow - based high-fat diet
HFP = palm oil- based high-fat diet

Διατροφική Γονιδιωματική - Nutrigenomics

- Ο τομέας της γενετικής έρευνας που μελετάει την επιρροή της τροφής στην έκφραση των γονιδίων, πρωτεϊνών και μεταβολιτών και στον έλεγχο της ομοιόστασης.
- Διατροφική γενετική (Nutritional Genetics) είναι η μελέτη της επιρροής των γενετικών πολυμορφισμών στην διατροφή και ο ρόλος αυτών στην εμφάνιση ασθενειών

The new era in nutrition science is called “nutrigenomics”. It is believed that nutrigenomics will revolutionize wellness and disease management.

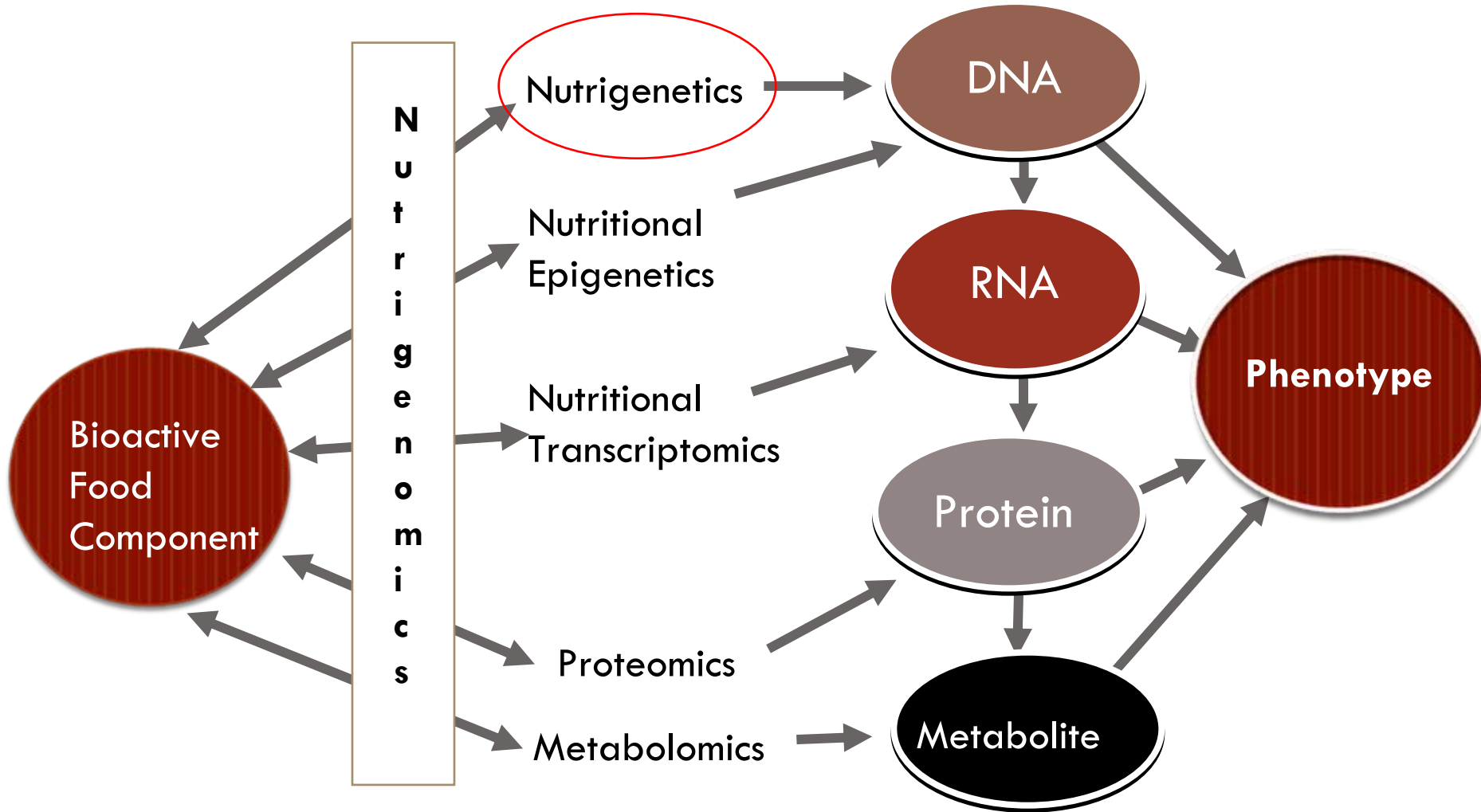


Nutrigenomics

The Next Wave in Nutrition Research

By
Dr. Nancy Fogg-Johnson
and
Alex Merolli
Life Sciences Alliance
Pleasanton, CA

The “Omics” of Nutrition



Τι μας δείχνει η έρευνα

- Μη κατάλληλες δίαιτες σε ορισμένα άτομα προδιαθέτουν την εμφάνιση ασθενειών
- Χημικές ουσίες των τροφίμων επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων και την δομή του γενώματος (δες επιγενετική)
- Κάποια γονίδια επηρεάζονται από την διαίτα και μπορούν να παίξουν ρόλο στην εμφάνιση χρόνιων ασθενειών
- Διατροφική εξατομικευμένη παρέμβαση βασιζόμενη στις πληροφορίες των γονιδίων μπορεί να αποφέρει απτά αποτελέσματα στην βελτίωση της υγείας

Επιρροή γονότυπου σε διαιτητική παρέμβαση

Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet

Arkadianos et al. 2007

50 patients were in the nutrigenetic group

43 patients did not receive a nutrigenetic test.

BMI reduction at 100 and > 300 days and blood fasting glucose were measured.

Table 5: Weight and BMI loss (or gain if negative) in the two groups.

Time point	Non tested group					Nutrigenetic group					P < *
	n	weight as % of baseline	Δ kg	Δ BMI (kg/m ²)	% lost weight	n	weight as % of baseline	Δ kg	Δ BMI (kg/m ²)	% lost weight	
baseline	43	100.0%				50	100.0%				
30–45	35	95.4%	4.77	1.59	94.3%	40	96.3%	3.70	2.10	92.5%	0.50
90–100	23	92.2%	8.42	2.78	86.9%	26	93.4%	6.42	3.51	96.1%	0.64
100–300	36	93.4%	6.94	2.35	88.9%	44	92.9%	6.88	3.19	96.4%	0.29
> 300	22	103.2%	-2.74	-0.86	31.8%	26	95.6%	3.61	2.54	73.1%	0.023

Conclusion: Addition of nutrigenetically tailored diets resulted in better compliance, longer-term BMI reduction and improvements in blood glucose levels

Γενετική Προδιάθεση

- Γενετική διαφοροποίηση που μπορεί να επηρεάσει τον φαινότυπο ενός ατόμου αλλά είναι με την σειρά της εξαρτώμενη από περιβαλλοντικές συνθήκες.
- Τα Γενετικά τεστ μπορούν να δείξουν ποια άτομα έχουν προδιάθεση για συγκεκριμένες ασθένειες.
- Π.χ Μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 προδιαθέτουν σε καρκίνο των ωοθηκών και του μαστού.

Πως εκτιμάται η προδιάθεση;

- Οικογενειακό ιστορικό
- Βιοχημικοί δείκτες
- Ανάλυση DNA (Γενετική Προδιάθεση)
 - Έλεγχος σε όλο το γονιδίωμα ($3 \cdot 10^9$ βάσεις)
 - Υψηλό κόστος
 - Πληροφορίες που με τα σημερινά δεδομένα δεν μπορούν να αξιολογηθούν
 - 'Υπερφόρτωση' από πληροφορίες που δύσκολα αξιοποιούνται από τον Ιατρό - Διαιτολόγο- Διατροφολόγο

Επιλογή Γονιδίων

- Επιλογή νοσήματος
 - Έρευνα σε γενετικές βάσεις δεδομένων
 - Βιοπληροφορική ανάλυση
 - Μεγάλες Πολυκεντρικές Μελέτες
 - Μελέτες στον Ελληνικό Πληθυσμό
 - Συσχέτιση των αποτελεσμάτων
 - Συσχέτιση των επιλεγμένων γονιδίων
- Πάνελ γονιδίων

Παχυσαρκία και Γενετική Προδιάθεση. Πόσα γονίδια;

NCBI OMIM Online Mendelian Inheritance in Man Johns Hopkins University

My NCBI [Sign In] [Register]

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure PMC OMIM

Search OMIM for obesity Go Clear Save Search

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Titles Show 20 Send to

All: 439 OMIM UniSTS: 83 OMIM dbSNP: 151

Items 1 - 20 of 439 Page 1 of 22 Next

1: [#601665. OBESITY](#) GeneTests, Links
LEANNESS, INCLUDED
Gene map locus [17q21.16q22.1pter-p22.3.11q13.8p12-p11.2.6q22-q23.6q16.3-q21.5q33.5q32-q34.5q13.2.4q31.3p25.3p26-p25.1p36.1.2p23.3.18q22](#)

2: [+164160. LEPTIN; LEP](#) MGI, GeneTests, Links
OBESE, MOUSE, HOMOLOG OF; OB
Gene map locus [7q31.3](#)

3: [%605552. ABDOMINAL OBESITY-METABOLIC SYNDROME](#) Links
ABDOMINAL OBESITY-METABOLIC SYNDROME QUANTITATIVE TRAIT LOCUS 1, INCLUDED
Gene map locus [4q22-q24.3q27](#)

4: [#612469. WILMS TUMOR, ANIRIDIA, GENITOURINARY ANOMALIES, MENTAL RETARDATION, AND OBESITY SYNDROME; WAGRO](#) Links
Gene map locus [11p13-p12.11p13](#)

Recent activity
Turn Off Clear
obesity (439) OMIM
» See more...

Μελέτη της Βιβλιογραφίας: FTO

Nat Genet. 2010 Dec;42(12):1086-92. Epub 2010 Nov 14.

Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity.

Church C, Moir L, McMurray F, Girard C, Banks GT, Teboul L, Wells S, Brüning JC, Nolan PM, Ashcroft FM, Cox RD.

Int J Obes (Lond). 2010 Oct 26. [Epub ahead of print]

Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents: a possible link with energy balance control. The HELENA study.

Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Dalongeville J, Jiménez-Pavón D, Castillo MJ, De Henauw S, González-Gross M, Bueno G, Molnar D, Kafatos A, Díaz LE, Meirhaeghe A, Moreno LA.

Endocrine. 2010 Nov 10. [Epub ahead of print]

Combined effects of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 on obesity and BMI in Chinese Han populations.

Huang W, Sun Y, Sun J.

Mol Nutr Food Res. 2010 Dec 1. [Epub ahead of print]

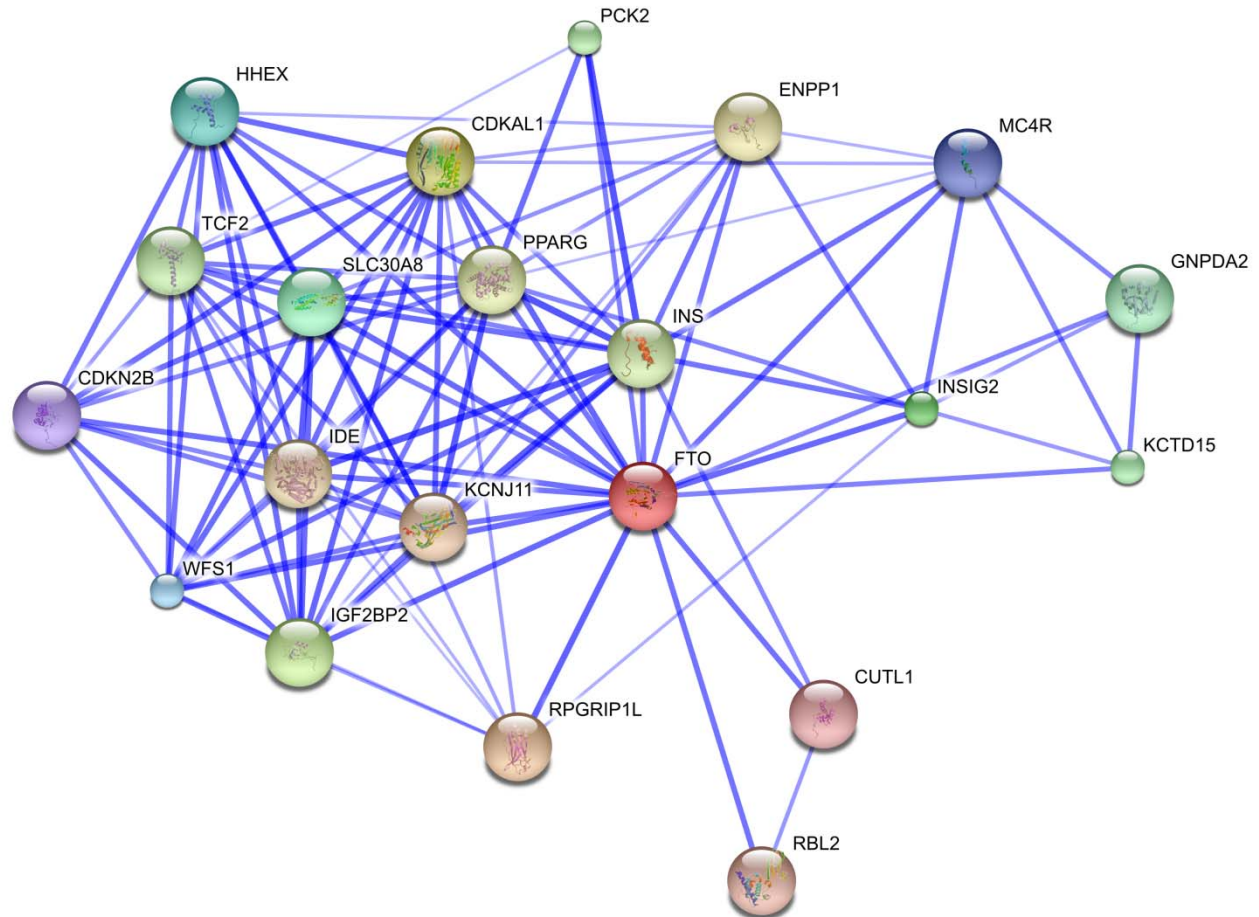
Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPAR γ . Approaches for personalized nutrition.

Razquin C, Marti A, Martinez JA.

Βιοπληροφορική προσέγγιση Δίκτυα Γονιδίων

FTO

- Πολυμορφισμοί A/T.
- Ο Γονότυπος A συσχετίζεται με αύξηση λιπώδους ιστού μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου II.



Το παράδειγμα του FTO στα Παιδιά

Πολυμορφισμός A/T

- Το A αλληλόμορφο συσχετίζεται σε παιδιά ευρωπαϊκής καταγωγής με αυξημένο σωματικό βάρος και αυξημένο BMI με:
 - έναρξη της παχυσαρκίας σε νεαρή ηλικία. Η γενετική επίδραση στο BMI αυξάνει με την πάροδο του χρόνου με κορύφωση στην ηλικία των 20 ετών. Η επίδραση είναι εμφανής ήδη από την ηλικία των δύο εβδομάδων
 - κατανάλωση περισσότερης τροφής ύστερα από ένα πλήρες γεύμα αν προσφερθεί κάτι εύγευστο - μειωμένο αίσθημα κορεσμού
 - τάση κατανάλωσης περισσότερου λίπους και συνολικής ενέργειας (θερμιδική πρόσληψη)

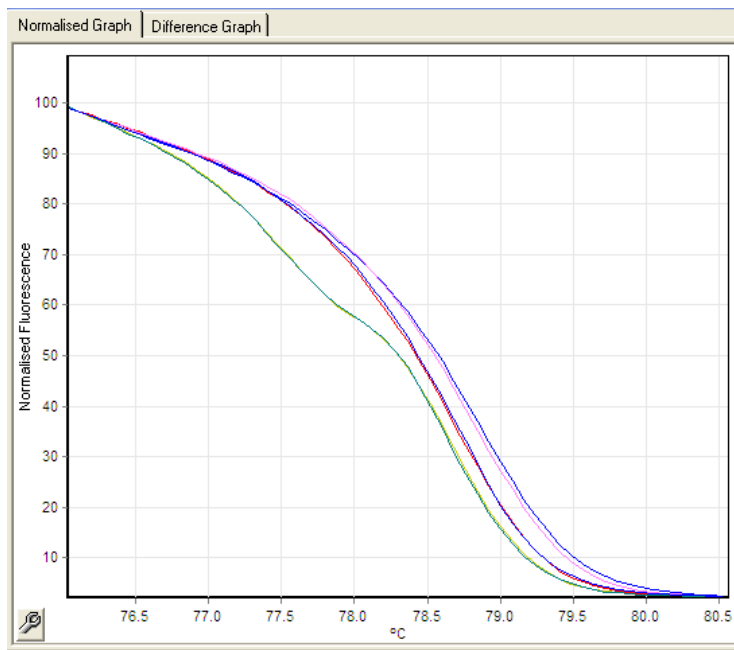
Το παράδειγμα του FTO στους Ενήλικες

Το A αλληλόμορφο συσχετίζεται με:

- αυξημένο σωματικό βάρος, αυξημένο BMI και υποδόριο λίπος
- έναρξη της παχυσαρκίας σε νεαρή ηλικία
- μειωμένο αίσθημα κορεσμού μετά από ένα γεύμα
- 19% αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη τύπου II
- Κάθε αντίγραφο του A αλληλομόρφου προσ αυξάνει το BMI κατά 0,4 kg/m². Στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών κάθε αντίγραφο του αλληλομόρφου αυξάνει το BMI κατά 1,56 kg/m².
- Στον γονότυπος AA η πιθανότητα για παχυσαρκία αυξάνει κατά 67% και για υπερβολικό βάρος κατά 38%.
- Τα άτομα με τον AA γονότυπο εμφανίζονται με υψηλότερο BMI, ωστόσο κερδίζουν λιγότερο βάρος εάν ακολουθήσουν το πρότυπο της μεσογειακής δίαιτας σε διάστημα 3 χρόνων

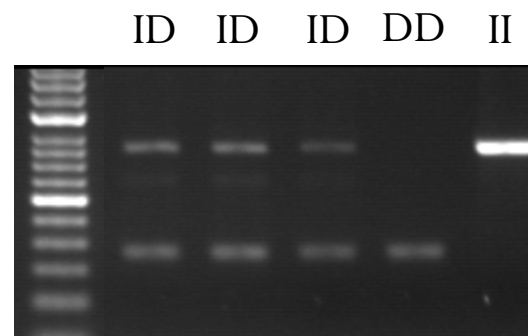
Εργαστηριακή διερεύνηση πολυμορφισμών - Εμπειρία Εργαστηρίου Λιπιδίων και Πρόληψης των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων Β' Παιδιατρικής Κλινικής

Τεχνική HRM γονίδιο FTO



No.	C	Name	Genotype	Confidence %
1	2		AA	98.72
2	10		AT	100.00
3	14		TT	100.00
5	56		TT	95.45
7	61		AT	99.27
35	Pos		AA	100.00

Τεχνική PCR γονίδιο ACE



Εξατομικευμένη Διατροφή

- ❑ Βήματα για μια εξατομικευμένη διατροφή βασιζόμενη σε γενετικό έλεγχο
 - Γενετικό τεστ
 - Αξιολόγηση των αποτελεσμάτων από ειδικούς Ιατρούς και συμβουλευτική υποστήριξη
 - Προσαρμογή του διαιτολογίου, τρόπου ζωής, ενδεχόμενης φαρμακευτικής παρέμβασης κτλ.

Συμπεράσματα I

- Η έκφραση των γονιδίων επηρεάζεται από την διατροφή
- Πολυμορφισμοί στα γονίδια επηρεάζουν το αποτέλεσμα της δίαιτας.
- Η πληροφορία από τον έλεγχο του DNA μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη και καλύτερη αντιμετώπιση νοσηρών καταστάσεων όπως η Παχυσαρκία, ο Διαβήτης τύπου II και τα Καρδιαγγειακά Νοσήματα.

Συμπεράσματα II

- Η ανάλυση του DNA δείχνει της αλλαγές (πολυμορφισμούς) που υπάρχουν στα γονίδια και προδιαθέτουν για κάποια ασθένεια
- Η ανάλυση DNA μπορεί να χρησιμοποιηθεί προληπτικά σε άτομα που δεν έχουν εμφανίσει την ασθένεια (π.χ. παιδιά) αλλά και ως εργαλείο στα χέρια του γιατρού – διατροφολόγου – διαιτολόγου για την εξατομίκευση της υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης ώστε να πετύχει καλύτερο αποτέλεσμα.

Σας Ευχαριστώ