

Nütrisyonel Genomik

Turgay Coşkun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

SUMMARY: Coşkun T. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Nutritional genomics. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 47-66.

Until recently, nutrition research concentrated on nutrient deficiencies and impairment of health. The aim of the traditional nutrition approach was to provide nutrients for the betterment of nutritional status of populations. Contemporary nutrition science, however, focuses on improving health of individuals through diet with the aim of health promotion and disease prevention at the community level. Food intake and, through which, biologically active nutrient exposure are key environmental factors involved in the pathogenesis and progression of the common polygenic, diet-related diseases (cardiovascular diseases, diabetes, cancer). There is a dynamic, mutual interaction between nutrition and human genome. The unravelling of the human genome has led to extensive studies in the field of nutrient and gene interaction and recognition of the role of nutrients in gene expression. An individual's phenotype is the result of a complex interaction between these two. The existence of individual differences in gene sequences, single nucleotide polymorphisms (SNPs), results in differential response to environmental factors such as diet. Nutrigenomics and nutrigenetics are the two emerging multidisciplinary fields, within the global concept of nutritional genomics, that focus on studying the interactions between nutritional factors, genetic factors and health outcomes. Nutrigenomics sheds light on how the whole body responds to real foods using an integrated approach termed "systems biology". The tools of systems biology are high throughput techniques (chip technology) for measurement of gene expression and gene polymorphisms (genomics) and techniques for measuring global protein expression (proteomics) and metabolite profile (metabolomics). Nutrigenomics provides a molecular genetic understanding for how biologically active food components affect health by altering the expression and/or structure of an individual's genetic makeup. Whereas nutrigenetics examines the effect of genetic variation on the interaction between diet and disease. Today, it has been well recognized by the professionals involved in nutrition that an individual's response to dietary intervention will depend on his and her genetic background and that this information may be used to promote human health and disease prevention. The goal of nutrigenomics and nutrigenetics is, therefore, to achieve more efficient individual dietary intervention strategies aimed at improving human health, and achieving healthy ageing.

Key words: nutritional genomics, nutrigenomics, nutrigenetics, systems biology, single nucleotide polymorphisms, personalized nutrition, diet-related disease prevention.

ÖZET: Çok yakın zamana kadar beslenme araştırmaları besin ögesi eksiklikleri ve bunların sağlık üzerindeki etkilerine odaklanmıştı. Klasik beslenme yaklaşımı toplum beslenmesini düzeltebilmek için besin sağlanması şeklindeydi. Günümüz beslenme bilimi ise diyet yoluyla bireylerin sağlık durumunu düzeltmeyi ve böylece toplum düzeyinde sağlık düzeyini geliştirmeyi ve hastalıkların önlenmesini amaçlamaktadır. Sık görülen diyet ilişkili poligenik hastalıkların (kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser) patogenezi ve ilerlemesinde diyetle alınan biyoaktif besin bileşenleri rol oynayan başlıca çevresel faktörlerdendir. Beslenme ile insan genomu arasında karşılıklı ve dinamik bir etkileşim vardır. İnsan genom dizisinin aydınlatılması ile besinlerle genler arasındaki etkileşimi ve besin öğelerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik

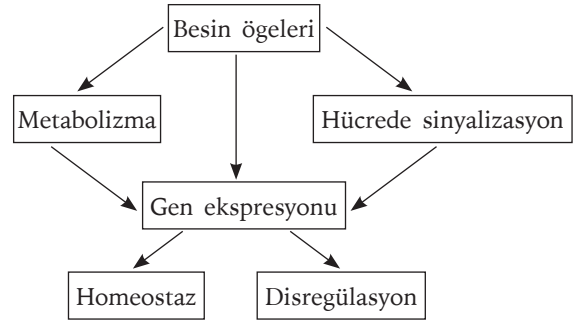
yoğun çalışmalar başlamıştır. Bireylerin fenotiplerinin belirlenmesinde bu kompleks etkileşim rol oynar. Gen dizilerinde görülen ve “single nucleotide polymorphism” (SNP) adı verilen farklılıklar bireylerin diyet gibi çevresel faktörlere verdikleri yanıtın farklı olmasına neden olur. Nütrigenomik ve nütrigenetik, nütrisyonel genomik şemsiyesi altında ortaya çıkan iki yeni bilimsel alan olup, beslenmeye ilişkin faktörlerle genetik faktörlerin etkileşimi ve bunun sağlık üzerindeki etkilerini inceler. Nütrigenomik, entegre bir yaklaşım olan sistem biyolojisi yöntemlerini kullanarak vücudun besin öğelerine verdiği yanıtları aydınlatmaya çalışır. Sistem biyolojisi araçları arasında gen ekspresyonu ve polimorfizmlerinin çalışılması için yüksek düzeyde “chip” teknolojisi, genel protein ekspresyonunun ölçümü için proteomik ve metabolit kalıplarının belirlenmesi için metabolomik vardır. Nütrigenomik biyolojik olarak aktif diyet bileşenlerinin bireyin genetik yapısında ekspresyon ve/veya yapıyı değiştirerek sağlığını ne şekilde etkilediğini moleküler düzeyde anlamamızı sağlar. Nütrigenetik ise diyet ve hastalık ilişkisinde genetik farklılıkların rolünü araştırır. Günümüzde beslenme alanında çalışanlar bireylerin diyet yaklaşımlarına verdikleri yanıtların bireyin genetik yapısına bağlı olduğunu anlamış olarak bu bilgiyi onların sağlığını geliştirme ve kronik hastalık gelişmesini önlemede kullanma çabası içindedir. Bu nedenle, nütrigenomik ve nütrigenetiğin ortak hedeflerinin bireye sağlığını geliştirmesi ve sağlıklı bir şekilde ileri yaşlara ulaşabilmesi için daha etkin diyet yaklaşımlarında bulunmak olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: nütrisyonel genomik, nütrigenomik, nütrigenetik, sistem biyolojisi, tek nükleotid polimorfizmleri, bireyselleştirilmiş beslenme, diyet ilişkili hastalıkları önleme.

Yaklaşık 220 yıllık nütrisyon bilimi tarihinde ilk yaşanan gelişme “kimyasal devrim” (besinlerin kimyasal yapısının aydınlatılması) olmuş, bunu “beslenmenin altın dönemi” izlemiştir. Günümüzde yaşananı ise “genomik revolüsyon” olarak niteleyebiliriz¹. Besin öğelerinin fizyolojik işlevler yöneten moleküler mekanizmalar ile etkileştiğinin ve bunları etkilediğinin anlaşılması nütrisyon alanında bir devrimdir. Günümüz nütrisyon bilimi artık eskiden olduğu gibi epidemiyolojik çalışmalar ile besin-hastalık ilişkisini araştırmaktan çok, karmaşık hücre ve moleküler biyoloji, biyokimya ve genetik bilimleri teknolojilerinin entegre yaklaşımını benimsemektedir².

Uzun yıllar besin öğelerinin sadece yakıt olarak kullanıldığı veya kofaktör olarak işlev gördükleri düşünülmüştür. Beslenme ve metabolizmanın fizyolojisi ile ilgili moleküler biyoloji yöntemleri laboratuvarlarda kullanılabilir hale geldikten bu yana besin öğelerinin doğrudan ya da dolaylı gen ekspresyonu ve bunun sonucu olarak proteinleri etkilediği anlaşılmıştır³ (Şekil 1).

Besinlerin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin araştırılması iki temel gözleme dayanmaktadır: (1) Nütrisyonel çevre, gen ekspresyonunu etkilemektedir ve (2) Bireyin genotipine bağlı olarak besin öğelerinin metabolizması değişmekte ve sağlık durumu etkilenmektedir³.



Şekil 1. Besin öğelerinin gen ekspresyonu üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri ve hücrel homeostaz veya disregülasyon.

Watson ve Crick’in DNA’nın çift sarmal yapısını bulmalarından (1953) bu yana 50 yılı aşkın bir süre geçtikten sonra 1989 yılında başlatılan İnsan Genom Projesi, Nisan 2003’de başarıya ulaşmıştır^{3,4}. İnsan genom dizisinin aydınlatılması diğer bazı bilimlerde olduğu gibi beslenme biliminde de önemli dönüm noktalarından biri olmuştur⁵. Genlerin karakterlerimizi belirlemek yanı sıra hastalıklara yatkınlığımızda da rol oynadığı anlaşılmıştır⁶.

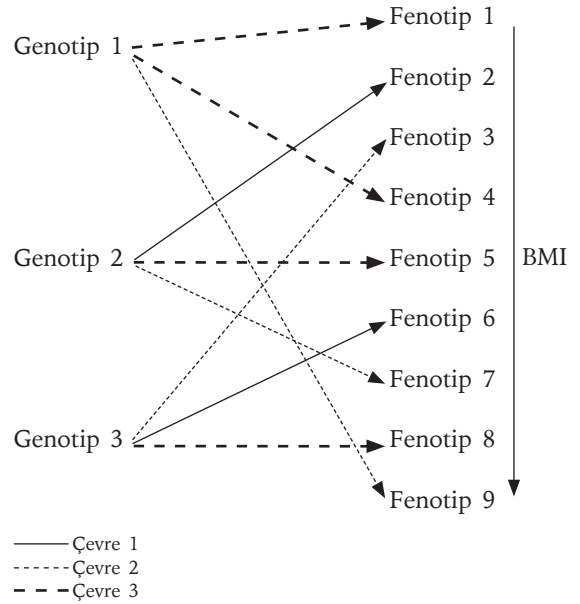
Bir “omik”ler devri yaşıyoruz. Her geçen gün daha önce bildiğimiz bir disiplinin adının sonuna “omik” ekinin getirildiğini görüyoruz⁷.

Genomikten başka farmakogenomik, nütri-genomik, metabolomik, transkriptomik, toksikogenomik gibi alanlar bulunmaktadır. “Omics” eki Yunanca’dan gelmekte olup “tümü” veya “hepsi” anlamına gelmektedir. Genomik, bir türün genomunda bulunan tüm genlerin belirlenmesi, dizi analizinin yapılar haritasının hazırlanması işlemidir. Genetik, tek bir genin etkilerini, genomik ise genomdaki bütün genlerin işlev ve etkileşimlerini inceler².

Yaşam süresi; sanitasyon, ev, beslenme ve genel yaşam koşullarının düzeltilmesi ve başlıca enfeksiyonların etkin antibiyotik ve aşular ile kontrolü sonucu geliştirilebilmiştir. Enfeksiyon hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar ve malnütrisyon gibi hastalıkların kontrol altına alınması ile başlayan bu gelişmeleri “epidemiolojik geçiş” olarak niteleyebiliriz⁸. Genetik geçişli hastalıklar ölüm nedenleri arasında süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde üst sıraları işgal etmeye başlamış, yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan dejeneratif hastalıklara doğru bir değişim başlamıştır⁹.

Hastalıkların ve sağlıklı olmanın temelinde genler ve çevre etkileşimi vardır. Beslenme önemli bir çevresel faktördür⁴. Son 15 yıl içerisinde hem genetik ve hem de beslenme alanlarında önemli gelişmeler olmuştur. Besin öğelerinin moleküler düzeyde incelenmesi olası hale gelmiştir. Bu gelişmeler; (1) genetik varyasyonlara diyet yanıtının araştırılmasına (aynı diyeti aynı miktarlarda aldıkları halde yanıtta bireyler arası farklılıklar olmaktadır, kolesterol ve kan basıncı yanıtı gibi), (2) diyetin evrimsel yönlerinin ve besin öğelerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin anlaşılmasına (çok uzun zincirli yağ asitleri yağ asiti sentezi ile ilgili gen ekspresyonunu baskılar) olanak vermiştir¹⁰. Örneğin, kanser gelişiminde çevre ve genlerin etkileşimi söz konusudur. Japonya’da 1960’lı yıllarda kolon kanseri görülme sıklığı çok düşük iken son yıllarda İngiltere’deki görülme sıklığına ulaşmıştır. Bu gelişmede Japonya’da batılı diyete geçişin büyük rolü olmuştur¹¹.

Şekil 2’de üç hipotetik genotip üç ayrı çevre ile etkileşim sonucu dokuz farklı fenotip ortaya çıkarmaktadır. Burada fenotip olarak beden kitle indeksi (body mass index, BMI) seçilmiştir. Genotipik değişiklikler karmaşık bir şekilde çevre ile etkileşmektedir. Örneğin genotip 1, en küçük veya en yüksek BMI fenotipini ortaya



Şekil 2. Obesite gibi kompleks bir hastalıkta genetik ve çevre etkileşimi. Şekilde hipotetik üç genotip üç ayrı çevrede dokuz farklı fenotip ortaya çıkarmaktadır. Burada fenotip “body mass index” (BMI) olarak gösterilmiştir. Genetik varyasyonlar çevreyle farklı şekilde etkileşmektedir. Örneğin, genotip 1 çevreye göre ya en yüksek, ya da en düşük BMI değerini ortaya koyabilmektedir. Benzer şekilde çevre 3, genotip 3 ile birlikte yüksek BMI, genotip 1 ile birlikte düşük BMI ortaya çıkarmaktadır.

çıkabilir. Benzer şekilde çevre 3, yüksek BMI (genotip 3 ile) veya düşük BMI fenotipi (genotip 1 ile) yaratabilir. Bu hipotetik örnekten de anlaşılacağı üzere genler çevresel koşullara göre hareket eder¹².

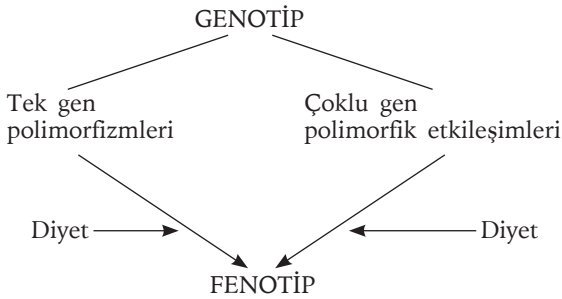
Bireyler arasında genetik varyasyonlar bulunması onların besin ve besin ögesi gereksinimlerini beslenme durumlarını ve dolayısı ile sağlık durumlarını etkilemektedir¹³. Bu noktadan hareketle; “Kimlerde kronik hastalıklara yatkınlık vardır?” ve “Diyet düzenlemelerine kimler daha iyi yanıt verecektir?” soruları sorulmaya başlanmıştır¹¹.

“Birisinin için besin olan diğerleri için kuvvetli bir zehir olabilir” Lukretius (M.Ö. 99-55).

Lukretius’un bu sözü, besinlere yanıtta bireysel farklılıklar olduğunu vurgulamaktadır¹⁴. Her bireyin yanıtının farklı olduğu bir gerçektir. Belirli bir miktar alım bazı bireyler için risk iken diğerleri için değil; tersine bazıları için yarar sağlarken bazıları için yararlı olmayabilir¹⁵. Bu farklılıklardan genetik faktörler kısmen sorumludur. Böylece bireyin genlerine

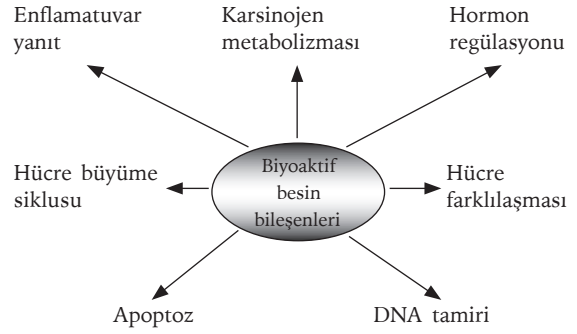
uygun beslenme planı yapma gereği ortaya çıkmaktadır (bireyselleştirilmiş beslenme)¹⁶. Hastalıklarda rolü olan veya besinsel ayarlama yaklaşımlarına yanıtları olumlu kılan genetik değişikliklerin saptanması kronik hastalıkları önleme ve tedavide etkinliğimizi arttırması beklenmektedir.

Besinlerle gen etkileşimi kavramı yeni değildir. En güzel örneklerini kalıtsal metabolizma hastalıkları oluşturmaktadır. Örneğin, fenilketonüri hastaların fenilalanin hidrosilaz enzimini kodlayan bölgelerinde her iki allelde mutasyon sonucu fenilalanin tirozine dönüştürülemediği için kanda birikir. Fenilalaninden kısıtlı diyetle hastalarda oluşabilecek zarar önenebilir^{1,4,17-20}. Bir diğer örnek de hemokromatozistir. Dokularda demir birikip organ zedelenmesine neden olur. İlgili gendeki bozukluk sonucu demir emilimi üç kat artar. Filebotomi ile ve demir desteğinden kaçınarak tedavi edilir⁴. Böylece diyetin rolünün önce monogenik hastalıklarda anlaşılmış, daha sonra da multifaktöriyel hastalıklarda gösterilmiş olduğunu söyleyebiliriz^{1,21,22} (Şekil 3).



Şekil 3. Nütrigenomiksin bilimsel temeli.

Epidemiyolojik çalışmalar uzun süreden beri diyet ile kronik hastalıklar arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (Şekil 4). Besin ögesi metabolizmasını etkileyen gen mutasyonlarının beslenme yolu ile yönetilip değiştirilebilmesi genetik ve beslenmenin birbirinden bağımsız olmadığına işaret etmektedir. Genler silahı doldurmakta, çevre ise tetiği çekmektedir^{11,23}. Ancak çevrenin tetiği ne şekilde çektiğini bilmemekteyiz. İnsanlar her gün 3×10^3 hücreyi dengeli olarak beslemek durumundadır. Sağlığımız açısından hücrelerimizin beklediklerinden çok farklı bileşikler alabiliriz. İşte obezite, diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz, tromboz ve kanser gibi hastalıkların altında yatan mekanizma bu olabilir. Bu nedenle insanlar besinlerini genlerine uygun hale



Şekil 4. Biyoaktif besin bileşenleri hastalık oluşumuyla ilişkili genetik ve epigenetik olayları etkileyebilir.

getirmelidir. Dengeli olmayan bir diyet genleri kronik hastalık yönünde aktive eder. Denge, ancak çok dikkatli bir şekilde hazırlanan “akılcı (intelligent) diyet” ile mümkün olabilir²⁴. Beslenme durumu, besin gereksinimleri ve genotip gözönüne alınarak hazırlanan diyet yaklaşımına “intelligent nutrition” veya “tailor-made” beslenme yaklaşımı denilmektedir²⁵. Kronik dejeneratif hastalıkların oluşumunda besin öğeleri ile genler arasındaki etkileşimin rolünü anlayabilmek için beslenmeyle ilgili bir “omik” alanı oluşturulmasına gereksinim vardır. Bireylerin diyetle verdikleri yanıtlardaki genetik yapılarına dayalı farklılıklara ilişkin bu bilgi insan sağlığının geliştirilmesi ve hastalıkların önlenmesinde kullanılabilir²⁶.

Yemek yediğimizde alınan besinlerin yakın zamana kadar yalnızca hücrelere enerji sağlamak üzere metabolize olduğu düşünülmekteydi. Gerçekten de diyetle bulunan birçok kimyasal için durum böyledir. Bazı kimyasallar hiç metabolize olmaz, ligand gibi davranır, bazı genleri aktif hale geçiren proteinlere bağlanır²⁷. Başlangıçta saptanan diyet ilişkili hastalıklar skorbüt ve kretinizm gibi besin ögesi eksikliklerine bağlı hastalıklardı. Yirminci yüzyılın başlarında anemi, beri beri, rikets, kseroftalmi ve pellegra gibi besin eksikliğinden kaynaklanan hastalıklara odaklanılmıştı. Daha sonra kronik hastalıklar ortaya çıkmaya başladı. Ancak bu hastalıklarla diyet arasında ilişki kurulabilmesi uzun süre almış, bu kez besin bileşenlerinin fazla alınmasının da bir sorun olduğu anlaşılmaya başlamıştır¹. Diyet yakın zamana kadar zannedildiği gibi sadece eksikliklerin giderilmesi için değil, sağlıklı olma, yaşla ortaya çıkabilecek hastalıklardan kaçınma için de olmalıdır²⁸.

Yeni bir bilimsel alan nütrogenomik besinlerdeki biyolojik olarak aktif bileşenler ile genomun etkileşimine odaklanmıştır ve halen kullanılmakta olan diyet önerilerinin toplumun çok az bir kısmı için geçerli olabileceğine işaret etmektedir²⁹. Örneğin, bazı besin öğelerine bazı bireylerin gereksiniminin artmış bazılarınsının ise azalmış olduğunu bilmekteyiz¹¹. Nütrogenomik, genotipe bağımlı kronik hastalıkların önlenme ve yönetimlerini kolaylaştıracak ve sağlık durumunu geliştirecek diyetler geliştirmede yardımcı olmaktadır. Toplum beslenmesi yaklaşımının temel amacı sağlıklı diyet yolu ile iyi bir sağlık durumu yaratabilmek için toplum bazlı yaklaşımlar geliştirilmesidir¹³.

İnsan genomunda 3.2 milyar nükleotid baz çifti bulunmaktadır ve bireyler arasında %99.9'luk benzerlik göstermektedir. %0.1'lik farklılıktan büyük ölçüde "single nucleotide polymorphism"ler (SNP, snip diye okunur) sorumludur. SNP, DNA dizisinde bir bazın yerini başka bir bazın almasıdır ve 1000 bazda bir böyle değişiklikler görülebilir. Bir genetik varyasyonun SNP olarak nitelenebilmesi için toplumun %1'inden fazlasında görülüyor olması gerekir⁴. İnsan genomunda 30.000 dolayında gen bulunmaktadır. Genomun 10 kb'lik bölümünde beşten fazla SNP bulunduğu ve insan genomunda üç milyar baz çifti olduğu gözönüne alındığında 1.5 milyondan fazla SNP bulunduğunu söyleyebiliriz. Bu SNP'ler çevreye verdiğimiz yanıtların farklı olmasından sorumludur^{4,11,14,21,26,29,30-33}. DNA dizisindeki %0.1'lik bu farklılık fenotipik farklılıklara (saç ve deri rengi, boy, ağırlık) ve bireyin bazı hastalıklara yatkın olmasında rol oynar. Üç SNP'den ikisinde sitozin, timin ile yer değiştirmiştir. Bireyler arası genetik kod farklılıklarına neden olur. SNP'ler genlerin kodlama bölgeleri veya bu bölgelerin dışında bulunabilir. Kodlama bölgelerindeki SNP'ler kalp hastalıkları ve diyabet gibi kronik hastalıklara yatkınlık ya da dirençte rol oynar. SNP'ler ilaç metabolizmasını da etkiler; bu nedenledir ki ilaçlara yanıtta farklılıklar vardır ve bazı bireylerde ciddi yan etkiler ortaya çıkar. Çok sayıda polimorfizmin komplike etkileşimi bireylerin ve toplum alt gruplarının diyet yaklaşımına olan yanıtlarını etkilediği açıktır. Genetik baz alınarak tahmin edilen bu yanıtlara dayanarak bireyselleştirilmiş diyet önerilerinde bulunabilmek temel hedeftir¹⁶. Eğer genetik yapımız aynı olsa idi; aynı çevre koşullarında diyet ve ilaçlara yanıtımızın aynı olmasını

beklerdik. Oysa SNP'ler nedeni ile bu yanıtlar aynı olmamaktadır². Nutrisyonel genomik amacı bireylerin diyetlere verdikleri yanıtta farklılıkların nedeni olan genetik varyasyonları ortaya koyup, bireylere sağlıklarını geliştirmede yardımcı olmaktadır. Kalp hastalıkları, kanser, diyabet, obezite ve fenilketonüri diyet-gen ilişkisine işaret eden hastalıklara örneklerdir.

Genomda DNA dizisini değiştirmeyen, gen ekspresyonunu (fenotip) etkileyen ve kalıtılan bilgi olduğu artık bilinmektedir. Diğer bir deyişle sonraki jenerasyonlara aktarılabilen genin nükleotid dizisinde değişiklik olmaksızın saklanan bilgi vardır. Bu değişikliğe epigenetik denilmektedir. Gen ekspresyonunun epigenetik regülasyonu için değişik mekanizmalar vardır. Bunlar arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve genomik "imprinting" sayılabilir. Bu epigenetik kontroldaki bozukluklar kanser ve kromozomal instabilite sendromları ile birlikte^{4,11}.

DNA metilasyonu C-5 pozisyonunda DNA'nın CpG dinükleotidleri (sitozin-fosfat-guanin) içerisinde sitozine kovalan bağla bağlanmış metil gruplarının bulunmasıdır. DNA metilasyonu kalıtılabilir veya de novo oluşabilir. Metillenmiş CpG bölgelerini tanıyan metile duyarlı proteinler bu bölgelere bağlandığında gen ekspresyonu ve transkripsiyon bozulur. Hipermetilasyon hücre açısından çok önemli olmayan proteinlerle ilgili genleri baskılayarak, tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerindeki anormal hipermetilasyon çeşitli kanserlerin ortaya çıkmasına neden olur. Global hipometilasyon ise baskılanmış durumdaki protoonkogenleri aktive ettiğinden kanser ile ilişkilidir. Kontrollu metabolik beslenme çalışmalarında orta derecede düşük folat alımı ile global hipometilasyon bulunmuş olup diyet, metilasyon ve kanser ilişkisine işaret etmektedir. CpG bölgelerindeki metilasyon gen ekspresyonunu etkilediği gibi bölgesel kromatin katlantılarını etkileyebilmektedir. Kromatin ne denli sıkı katlandı ise genin eksprese olma şansı da o denli azalmaktadır⁴.

Metilasyonun gen ekspresyonunu etkilemesi ve bunun kalıtılıyor olması dolayısı ile besinlerin gen regülasyonu üzerinde çeşitli etkileri olabilir. Örneğin folat, vitamin B₁₂, kolin, betain ve metiyonin metil gruplarını sağlamada donör olabilir. Agouti farelerine metil donöründen zengin diyet (folik asit, vitamin B₁₂, kolin, betain) verildiğinde yavrularının fenotipinin

etkilendiği gösterilmiştir. Gebelik öncesi, gebelik ve laktasyon döneminde bu şekilde beslenen farelerin yavruları kahverengi kürkle, bu şekilde beslenmeyen farelerin yavruları ise sarı kürkle doğmaktadır. Hücre düzeyinde yapılan çalışmalarda agouti geninin dizisinde değişiklik olmadığı, kürk rengi değişikliğinin CpG bölgelerindeki metilasyon artışına bağlı olduğu ortaya konulmuştur. Agouti proteini obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile birlikte olduğundan artmış metilasyon bu gen ekspresyonunu düzenleyerek yavru farelerin sağlığı üzerinde olumlu etki yapar^{4,26}.

Histon proteinlerinin uç kısımları ametile, metile veya fosforile olabilir. Bu modifikasyonlar kromatin yapısını etkiler ve böylece yakın komşuluğundaki genlerin aktivasyonu etkilenir⁴.

Epigenetik ekspresyonun üçüncü mekanizması genomik imprinting'tir. Normalde aynı genin bir kopyası anneden bir kopyası da babadan alınır ve aynı derecede eksprese olurlar. Genomik imprinting'de ya babadan ya da anneden gelen genler somatik hücrelerde ekspresyon açısından diğerlerine üstünlük sağlar. Diğer bir deyişle bir allel diğerine göre ya tamamen ya da kısmen sessiz kalır. Genomik imprinting'teki bozukluklar her iki allelin ekspresyonu veya sessiz kalması ile sonuçlanır. Örneğin Prader Willi ve Angelman sendromunda genomik imprinting'e uğramış genlerin farklı metilasyonlarının rolü vardır⁴.

DNA'nın stabilite ve ekspresyonunu etkileyebilen bir diğer mekanizma da DNA molekülü yapısına urasil girmesidir. Urasil RNA'da timinin yerini alır, DNA'nın yapısında yoktur. DNA yapısına urasil içeren kısımlar girmesi, DNA molekülündeki nonmetile sitozin nükleotidlerinin spontan deaminasyonu veya folat eksikliğinin bir sonucudur. Folat, deoksiüridin monofosfatın (dUMP, urasil içeren nükleotid) deoksitimidin monofosfata (dTMP, timin içeren nükleotid) dönüşümünde koenzim rolü oynar. Folat eksikliğinde dTMP oluşumu azalır, dUMP artar. DNA replikasyonuna rolü olan DNA polimeraz dTMP ile dUMP arasında ayırım yapamaz ve bol miktarda bulunan dUMP'yi kullanıp DNA yapısına sokar. Onarım mekanizmaları urasil yerine timin koymaya çalışır, ancak timin desteği yetersizse hatalı DNA zinciri oluşur, kırıklar meydana gelir, DNA stabilitesi bozulur. Bu tür değişiklikler folat eksikliğinde de tanımlanmıştır. Kanser riskini arttırabilir⁴.

Besinlerle sağlık ilişkisi çok eski yıllardan beri bilinmektedir: Tıbbın babası sayılan Hipokrat bu ilişkiye yüzyıllarca önce dikkat çekmiştir:

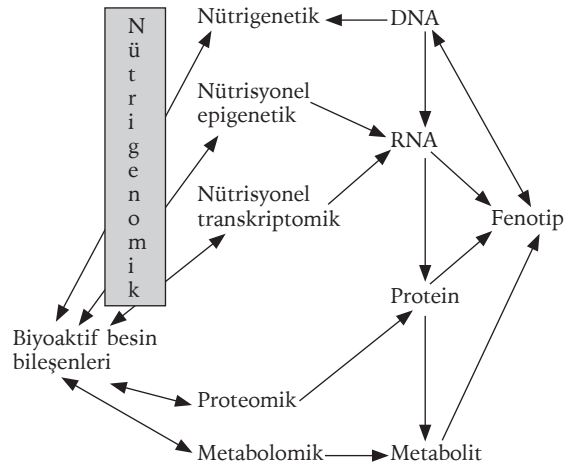
“Eğer hastayı besinlerle iyi edebiliyorsanız ilaçları eczacının havanına bırakın”

“Besinler ilacınız, ilacınız besinler olsun”
Hipokrat (M.Ö. c.460-360).

Tıpta eski bir söylem vardır ki beslenme ile sağlık ilişkisine işaret etmektedir: *“Mezarımızı kaşığımız ile kazarız”*³⁴.

Geçmişte bazı hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, kanser, hipertansiyon ve diyabet gibi) elde edilen bilgiler ışığında çeşitli diyet önerilerinde bulunulmuştur. Fakat bireylerin besin öğelerine yanıtlarında farklılıklar olduğu hiç dikkate alınmamıştır. Çeşitli besin bileşenlerine karşı bireylerin genetik olarak ne şekilde duyarlı hale geldiklerinin mekanizması anlaşıldıkça gelecekte hedefe yönelik diyet önerilerinde bulunmak olası hale gelecektir¹.

Gen ekspresyon kalıpları fiziksel ve gözlenen özelliklerimizi temsil eden bir fenotip ortaya çıkarır (saç rengi, ağırlık, hastalık bulunup bulunmaması gibi). Fenotipik özelliklerin tek başına genler tarafından ortaya çıkarıldığı düşünülmemelidir. Fenotipik ekspresyon beslenme tarafından etkilenebilir (Şekil 5). Örneğin diyet kolesterol düzeyi ve dağılımını [düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve oranları], homosistein düzeylerini ve obeziteyi etkiler (nütrisyonel bileşen) ve bu yanıtlar bir bireyden diğerine farklılıklar gösterir (genetik bileşen)³¹.



Şekil 5. Nütrisyon ilişkili “omik”lerin bir fenotip oluşumundaki etkilerinin belirlenmesi.

Nütrigenomiki alışageldiğimiz beslenme yaklaşımlarından ayıran özelliği diyetle yanıt veya fenotipi inceler ve diğer bireylerle karşılaştırır. Oysa ki klasik beslenme anlayışında her bireyin genetik olarak benzer olduğu varsayılır³¹.

Yemek yeme insanların çevre ile başlıca etkileşimlerindedir. Yediğimiz her yiyeceğin veya bağırsaklarımızdan emilen her bir besinin yarar ve zararları vardır. Beslenme durumumuz bizi hastalıklara karşı korur veya zayıf düşürür. Nütrisyon biliminde devamlı bu risk-yarar analizi yapılmakta olup, beslenmeciler toplumun sağlığını geliştirici önerilerde bulunabilmenin arayışları içindedir. Bazı besin öğelerinin az alınmasının hastalık riskini arttırdığı, bu besin öğesinin alımı arttırıldığında söz konusu hastalık riskinin azaldığı bilinmektedir. Yüksek miktarlarda alındığında yararlı etki kaybolmakta ve risk yeniden ortaya çıkmaktadır. Bu noktadan hareketle belirli bir besin ögesi için bir alım aralığı (yarar penceresi) varlığından söz edebiliriz¹⁵.

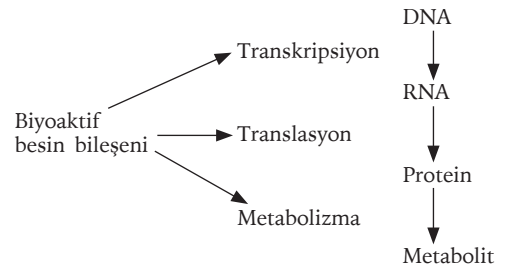
Diyetin bireysel olarak düzenlenmesi fikri yeni değildir. Eski Yunan, Çin ve Ayurvedik geleneklerde birey hakkında ayrıntılı bilgi toplanıp gözlemler yapıldıktan sonra besinlere dayalı ilaçlar hazırlanırdı. Günümüz tıbbında da besinsel yetersizliklere karşı besine dayalı çözümler üretilmektedir¹⁶.

Genetik ve biyokimyasal zayıf noktalarımızı bilirsek; bunları aktive etmemenin yollarını bulabilir, eğer bunlar aktivite kazanmışsa; kendimiz veya doktorumuzun yardımı ile sorunu en etkin şekilde nasıl giderebileceğimizin yolunu bulabiliriz^{16,35}. Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi hastalıklar genetik ve beslenme gibi çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimini gösteren hastalıklardır ve bazı ailelerde daha sık görülmektedir. Bu aile bireyleri aynı genetik özellikler kadar benzer çevresel koşulları da paylaşmaktadır. Çalışılmakta olan hastalıkla ilgili genler konusunda farklılıklar varsa görülme sıklığında bireyler ve toplumlararası farklılıklar olacaktır. Bu nedenle, bir toplum için koroner kalp hastalıklarını ve kanser önleyici diyet yaklaşımı diğer bir toplumda aynen uygulanmamalıdır¹⁰. Bir bireyin sağlığını ve yaşam kalitesini destekleyen bir diyet bir başka bireyde obesite ve metabolik sendroma yol açarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Nütrigenomik, besinlerimizi genlerimize uygun düzenlememize izin verir. Obesite, metabolik sendrom, sağlıklı yaşlanma,

kemik ve zihinsel sağlığımızı geliştirme, bazı kanser türlerinin azaltılmasında yardımcı olacaktır.

Günümüzde beslenme biliminin halk sağlığı uygulaması; hastalıkları önleyici, sağlıklı olma halini geliştirici ve sağlıklı yaşlanmayı sağlayıcı önerilerde bulunabilmektir¹. Genetik temeller iyi anlaşılır hale geldiğinden bu yana hastalıkların tedavisinden çok önlenmesine yönelinmiştir. Bunun kaçınılmaz bir sonucu olarak da genetik teknolojiler beslenme alanına uygulanmış ve nütrigenomik disiplini doğmuştur. Diyet bileşenlerinin gen dizileri, ürünleri ile nasıl etkileştiği ve özellikle sağlık ve hastalıkla ilintili olarak işlevleri nasıl etkilediğini araştırır³⁶.

Klasik beslenme anlayışında toplumlarda besinsel eksiklikler çıkmamasına gayret gösterilirken, günümüzde diyet aracılığı ile toplumların sağlık düzeyinin geliştirilmesine çaba harcanmaktadır. Günümüz beslenme araştırmaları sağlığın geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve performans geliştirilmesine odaklanmıştır²⁰. Bu hedeflere ulaşabilmek için nütrigenetik ve nütrigenomik (genetik nütrisyon) disiplinleri geliştirilmiştir. Hastalıklara genetik yaklaşımda varyasyonlar dikkate alınır: bunların doğası ve derecesi, orijini ve devamlılığı, aileler ve toplumdaki dağılımı, çevre ile etkileşimi, gelişme ve homeostaz üzerindeki etkilerinin sonuçları araştırılır¹⁰. Çalışmalarda moleküler biyoloji ve genetik yöntemler kullanılarak; genlerin besin ögesi absorpsiyonunu, metabolizma ve itirahını, tat duyusunu ve doyunluğunu ve besin öğelerinin gen ekspresyonunu nasıl etkilediğini anlamaya gayret edilmektedir¹⁰. Besinlerde bulunan besleyici değeri olan ve olmayan besin öğeleri protein sentezi için gen ekspresyonunun kontrolundan başlayarak proteinlerin yıkımı ve metabolik kontroluna kadar tüm genetik akış basamaklarını etkileyebilir³⁷ (Şekil 6). Diyetle alınan kolesterole plazma kolesterol yanıtında



Şekil 6. Biyoaktif besin bileşenleri transkripsiyon, translasyon ve metabolizmayı etkileyebilir.

bireyler arası farklılıklar olduğu en azından yirmi yıldır bilinmekle birlikte mekanizması ancak son yıllarda anlaşılabilmiştir. Yanıtta örneğin apolipoprotein E (Apo E) genindeki farklılıklar rol oynamaktadır¹⁰.

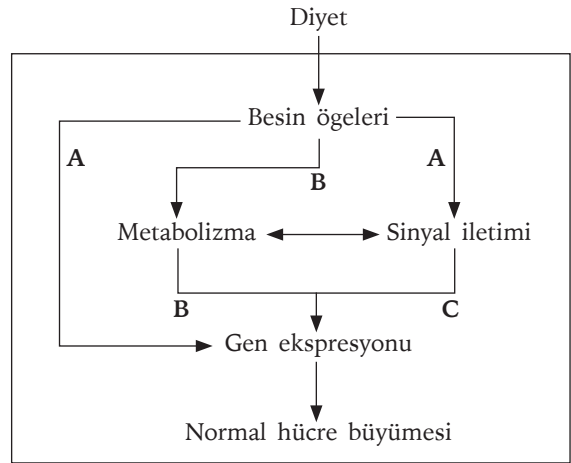
İnsan genom projesi gerçekleştirildikten sonra ilk pratik uygulamalarından biri farmakogenomik olmuştur. Genetik farklılıkların ilaç metabolizmasını nasıl etkilediği araştırılmıştır. Belirli bir ilaçtan bir toplumda büyük yarar sağlayanlar, az yarar sağlayanlar ve zararlı yan etkiler geliştirenler vardır. Nedeni, o ilacın metabolizmasında anahtar role sahip enzimlerle ilgili genetik varyasyonlardır. Bu gün için bireyin genetik yapısını ve verilecek ilacın etkili olup olamayacağını bilme olanağı vardır. Bireyin genetik yapısı ve ilacı metabolize etme yeteneğine göre farmasötik tedaviyi yönlendirme olanaklı hale gelmiştir^{29,36}.

Nütrigenomik gelişimi birçok yönü ile farmakogenomike paralellik göstermektedir. İlaçlarda olduğu gibi besinlerin sindirim, emilim ve metabolizmasından sorumlu, anahtar rolü oynayan enzim ve yollar vardır. Bu anahtar mekanizmalar ile ilgili genlerdeki varyasyonlar genelde diyetle, özelden ise belli besin öğelerine olan yanıtta farklılıklara neden olur. Bireyin optimal sağlığı için besin öğelerini o bireyin genetik yeteneğine uyumlu hale getirmek ve onlardan olumlu yönde yararlanımını sağlamak esastır^{29,36}.

Bazı önemli yönleriyle de nütrigenomik farmakogenomikten ayrılır: uzun yıllar çalışmalar sonucu farmakogenomik pratikte uygulanabilir hale gelmiştir. Nütrigenomik ise henüz süt çocukluğu dönemi yaşamaktadır. İlaçlardan farklı olarak besinlerde çok sayıda kimyasal bulunmaktadır². Genlerle bu besin öğeleri ömür boyu etkileşmektedir. Bu nedenle de nütrigenomik pratiğe uygulanması farmakogenomik gibi hızlı olamamaktadır³⁶. Aslında farmakogenetik alanda çalışanlar nütrigenomiki de dikkate almalıdır. Çünkü yediklerimiz, ilaç metabolizmasında rol oynayan genlerin ekspresyonunu etkileyerek ilacın etkinliğini değiştirebilir³⁵.

Diyet, daha spesifik olarak diyetle bulunan kimyasallar transkripsiyon faktör reseptörleri için ligand, sinyal molekülleri olarak etki etmekte, primer veya sekonder metabolik yollarda değişikliğe uğrayarak substrat veya ara metabolitlerin konsantrasyonlarını

değiştirmektedir^{20,21,25} (Şekil 7). Diyet ve gen etkileşimini inceleyen ve farklı iki yaklaşım olan nütrigenomik ve nütrigenetikin ortak hedefleri vardır: diyetin bireyselleştirilmesi ile sağlık durumunun geliştirilmesi ve besinsel moleküller, genetik polimorfizmler ve biyolojik sistemin tümü arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlatıcı güçlü yaklaşımlar geliştirilmesi².



Şekil 7. Hücrede besin öğelerinin sonu ve aktiviteleri. Besin öğeleri transkripsiyon faktör reseptörleri için bir ligand gibi davranabilir (A yolağı); primer veya sekonder yollarda metabolize olup, gen regülasyonunda etkin substrat ve ara metabolitlerin konsantrasyonunu değiştirebilir (B yolağı); hücre sinyalizasyonu veya sinyal iletim yollarında değişiklik yapabilir (C yolağı).

Beslenme ve yaşam tarzı yaşlanma sürecini etkileyebilir⁸. Yirmi dört saat içerisinde hücre DNA'sı ortalama 10.000 kez serbest radikal saldırısına uğramaktadır. Hücre, meydana gelen zedelenmeyi gidermeye çalışmakta ise de bazan onarım kapasitesinin üzerinde zarar oluştuğunda mutant mitokondri sayısı artmakta ve vücut, işlevlerinin sürdürülebilmesi için gerekli enerjiyi üretememektedir. Bu nedendir ki yaşla birlikte kas güçsüzlüğü artmakta ve nöronların işlem hızı düşmektedir. Beslenme, vücudun bu etkenlere karşı koymasında önemli bir role sahiptir: bazı mineraller (çinko ve selenyum gibi), bazı vitaminler (A, C ve E vitaminleri gibi) ve bazı fonksiyonel besin bileşenleri (likopen ve polifenoller gibi) DNA, hücre lipidler ve proteinlere olabilecek zararı önlemeye çalışır⁸.

On beş-yirmi sene öncesinde olduğu gibi yaşlanmanın programlanmış doğal bir süreç olduğu artık kabul edilmemekte, iyi düzenlenmiş bir diyet ve yaşam tarzı, vücutta varolan doğal

onarım ve koruyucu mekanizmaları güçlendirerek bu sürecin yavaşlatılabileceğine inanılmaktadır⁸. Kromozomların uç kısımlarını koruyan bölgelere telomer denilmektedir. Yaşlanma ile birlikte telomer uzunluklarında azalma olmaktadır. Telomerdeki kısalma antioksidan diyet bileşenleri ile önlenmektedir. Yaşlanma sürecinin daha iyi anlaşılması ile birlikte beslenme bilimi bireyleri sağlıklı bir şekilde ileri yaşlara ulaştırmada önemli roller kazanmaya başlamıştır. İyi planlanmış geniş ölçekli çalışmalar ortalama yaşam süresi üzerine beslenmenin önemli etkileri olduğunu ortaya koymuştur⁸.

Son yirmi yıldan bu yana hekimler, genetikçiler ve beslenmeciler genetik farklılıkların ve gen-besin ögesi etkileşimlerinin kronik hastalık (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kanser, diyabet, obezite) yönetimi ve besin öğelerinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştırmaya başlamışlardır¹⁰. Bazı besin bileşenleri genlerin aktivite kazanmaları ya da inaktif duruma geçmelerinde rol oynamaktadır. Besin bileşenleri DNA ile etkileşerek insanların hastalıklara yatkınlığını düzenlemektedir⁶. Günümüz nütrisyon biliminde yeni sistem biyolojisi araçlarını kullanma zorunluluğu ortaya çıkmış ve bunun sonucu olarak gelişen yeni alan nutri-genetik/nutri-genomik olarak adlandırılmaya başlamış ve kronik hastalıkların önlenme ve tedavileri açısından beslenmede geniş uygulama şansı bulmuştur.

Tanım

Nütrisyonel genomik, diyet ve yaşam tarzı seçimlerinin bireylerin işlevlerini hücre, doku ve moleküler düzeyde ve toplum düzeyinde nasıl etkilediğini inceler^{29,38}. Besin ögesi- gen etkileşiminin ve bu etkileşimin sağlık üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır. “Genlerin ekspresyonu diyetle nasıl etkilenmektedir?”, “besin öğelerini kullanmada genlerin etkisi nedir?”, “hücrede moleküler süreçler üzerinde besinlerin etkisi nedir?” sorularına yanıt arar. Gen ürünlerini, bu ürünlerin fizyolojik işlevlerini ve kendi aralarındaki etkileşimlerini inceler. Besin öğeleri spesifik gen ürünlerinin oluşumu ve etkilerini, bu ürünlerin besin öğelerine yanıtı nasıl etkilediğini inceler. Diğer bir deyişle nütrisyonel genomik; diyetin hastalıkların önlenmesi ve tedavisi amacı ile kullanılabilmesi için besinler, besin bileşenleri ve genom arasındaki fonksiyonel etkileşimin sistemik, hücre ve moleküler düzeyde aydınlatılmasına

çalışan yeni bir bilim alanıdır. Nütrigenomik yerine “moleküler nütrisyon” denilmesinin daha uygun olacağı görüşü yaygındır³⁹.

Hücre işlevlerini ve dolaylı olarak sağlığımızı etkileyen genom ile besin öğeleri arasındaki karmaşık etkileşim anlaşılmalı çalışılmaktadır. Bu çalışmaları yürüten bilim nütrisyonel genomiktir. Oldukça genç bir bilim dalı olmasına karşın diyet bileşenlerinin gen ekspresyonu ve bu yolla fenotip üzerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 5). Ayrıca bireylerin genetik yapısının besin öğelerine karşı tutumlarını nasıl değiştirdiğini ve bireyler arasında besin gereksinimleri yönünden farklılıklar olduğunu anlamamızı sağlamıştır⁴⁰.

Besinsel çevre ile hücresel/genetik süreçlerin kesim alanı nütrisyonel genomik veya nütrigenomik adını alır. Yeni bir alan olarak nütrigenomik; beslenme bilimi, moleküler biyoloji ve bireye indirgenğinde genomik ve genetiği içerir. Dengesiz bir diyet sağlıklı olma ile hastalıklı olma durumu arasındaki dengeyi bozduğundan nütrigenomik araştırmalar fizyoloji ve patolojiyi de içerir. Bu nedenle nütrigenomik bir sistem biyolojisi bilimidir, fizyolojik ölçümler (HDL, LDL, kolesterol, boy, ağırlık, enzim aktivitesi, protein düzeyleri, metabolit konsantrasyonları) ile genotip (SNPler) arasındaki etkileşimi araştırır ve bütünleştirir⁴¹.

Temel beslenme bilgilerinin elde edilmesi için değişik disiplinlerden yararlanılır: temel besin öğelerinin ayrıştırılması ve yapılarının aydınlatılması için analitik kimya, besinlerle ilgili metabolik ve sinyal yollarının aydınlatılması ve homeostazdaki rollerinin ortaya konulabilmesi için biyokimya ve fizyolojiden, kalıtsal metabolizma hastalıklarının keşfi ile başlayarak besin ögesi-gen etkileşimini anlayabilmek için de genetikten yararlanılmaktadır¹⁸. Fakat besin bileşenleri ile polimorfik alleller arasındaki etkileşimi anlayabilmek için sadece bu yaklaşımlar yetersizdir. İşte nütrisyonel genomik moleküler düzeyde genom ile besinlerimizde bulunan bileşenler arasındaki kompleks etkileşimi anlamamıza olanak verir.

Diyetle sağlık arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Besinlerimiz içinde binlerce biyolojik olarak aktif bileşen vardır (Şekil 4). Hangi besin bileşenlerinin biyolojik olarak aktif olduğunun ve ne şekilde etkili olduğunun anlaşılması nütrisyonel genomik ilgi alanına girmektedir.

Nütrisyonel genomik sistem biyolojisi yaklaşımının; beslenme, metabolik yollar ve homeostazi nasıl etkilemekte olduğunun, bu düzenin diyet ilişkili hastalıkların erken evrelerinde ne şekilde değiştiğinin bilinmesi ve bireyin genetik yapısının bütün bu gelişmelere ne derece katkıda bulunduğunun anlaşılması için beslenme araştırmalarına uygulanmasıdır.

Nütrisyonel genomik aşağıdaki kavramları gözönünde bulundurarak yola çıkar^{4,20,21,42,41}:

- Diyet bileşenleri gen ekspresyonunu değiştirebilir,
- Diyet hastalık için bir risk faktörü olabilir,
- Diyetle regüle edilebilen bazı genler kronik hastalıkların sıklık, başlama ve ilerleyişlerini etkileyebilir,
- Sağlık/hastalık dengesi üzerinde diyetin etki derecesi bireyin genetik yapısı ile ilintilidir
- Bireyin gereksinimleri, beslenme durumu ve genotipine göre yapılacak bir diyet düzenlemesi kronik hastalığı önleyebilir veya hafifletebilir.

Kullandığı teknikler modern moleküler genetikte kullanılanlardan farksızdır²²:

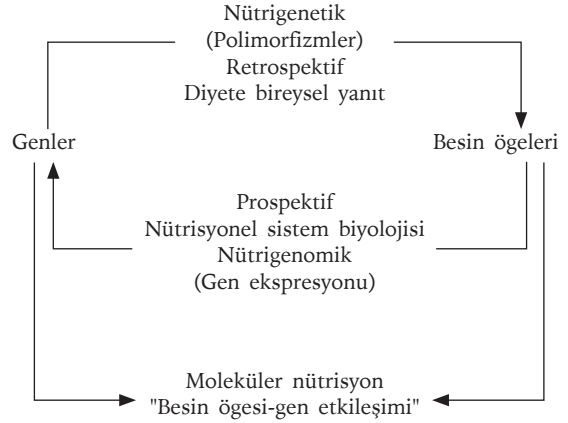
- Diyet ilişkili hastalıklarda polimorfizmlerin belirlenmesi (nütrigenetik)
- Diyet ilişkili DNA metilasyon ve kromatin değişiklikleri (nutrisyonel epigenetik)
- Besin öğelerine bağlı gen ekspresyonu değişikliği (nütrisyonel transkriptomik) ve
- Farklı protein oluşumu ve/veya biyoaktivasyonu (proteomik)

Nütrisyonel genomiksin iki ana hedefi¹⁸:

- İnsan genomunun modifiye edici etkilerini de dikkate alarak hastalıkları önleme, istenmeyen etkileri en aza indirmede etkin diyet önerilerinde bulunabilme ve
- Kompleks ve kronik hastalıkların denetimi için etkin diyet rejimleri geliştirmedir.

Nütrisyonel genomik başlığı altında nütrigenomik ve nütrigenetik kavramları bulunmaktadır^{1,29}. Nütrigenomik ve nütrigenetik birbirinin yerine kullanılmakta ise de aslında yaklaşım ve amaçları farklıdır (Şekil 8). Nütrigenomik besin bileşenlerinin, diyetlerin genom üzerindeki etkilerini inceler. İlgilenilen doku ve hücrelerde besinlerin gen ekspresyonunu nasıl değiştirdiğini belirlemeye çalışır. Nütrigenetiğin aksine bireyler arası besinsel etki farkları üzerinde durmaz.

Farklı diyet koşullarında gen ekspresyonunun nasıl değiştiğini ve bunun spesifik fenotiplerle ilişkisini belirler. Nütrigenetik ise besinler ile bireyin genetik yapısına bağlı kişinin özellikleri arasındaki etkiyi, bireylerde besinlere yanıt farklılıklarını inceler^{1,4,6,12,28,29,37,43}.



Şekil 8. Moleküler nütrisyon.

Geniş anlamda nütrigenomik gelişmiş genom teknolojisinin nütrisyon araştırmalarına uygulanması anlamına gelir³². Sıklıkla tüketilen diyet bileşenlerinin genom üzerindeki etkilerini inceleyerek, saptanan farklı fenotipleri biyolojik sistemdeki hücresel ve/veya genetik yanıt farklılıkları ile ilişkilendirmeye çalışır. Daha pratik bir tanımla nütrigenomik nütrisyonel bir uyarı sonrası biyolojik sistemin fonksiyonel genomik araçlarla incelenmesi ve nütrisyonel moleküllerin ne şekilde metabolik yolları ve homeostatik kontrolü etkilediğinin anlaşılması işlemidir. Nütrigenomik ulaşmak istediği hedef; diyetin gen ve protein ekspresyonu ve metabolizma üzerindeki etkilerini belirleyerek bireysel bazda diyet önerilerinde bulunmak ve sağlıklı olma halimizi devamda ve hastalıkların önlenmesinde kullanmaktır²⁰.

Nütrigenetik, genetik düzeydeki varyasyonun hastalık-diyet etkileşimi üzerinde etkisini araştırır. Nütrigenetikin temel amacı özgül diyet bileşenlerinin bireye yararı ve verebileceği zararı gözönüne alarak önerilerde bulunmaktır. Buna kişiye özel veya bireyselleştirilmiş beslenme adı verilmektedir¹⁶. Nütrigenetik ise bireyin genetik yapısının diyet yanıtını ne şekilde düzenlediğini araştırır, altta yatan genetik polimorfizmlerle hareket eder. Diğer bir deyişle, besin öğelerine yanıt farklılıklarında rol oynayan genetik varyantların belirlenmesi ve bu genetik

farklılıkların hastalıklar ile ilişkilendirilmesi işlemidir. Nütrigenetik, genotipin diyet ilişkili hastalıklardaki rolünü araştırır. Bazı genetik varyasyonların besin gereksinimlerini değiştirdiğini varsayar. Polimorfizmleri belirler ve besinlerle karşılaştığında hastalık riskinin artıp artmadığını araştırır^{4,29,33}.

Nütrigenomik gen regülasyonu açısından besinler arası farklılıkları prospektif olarak incelerken, nütrigenetik: belirli besin öğelerine kişisel yanıt farklılıklarını retrospektif olarak inceler. Nütrigenomik değişik diyet seçeneklerinden en uygun olanın belirlenmesinde, nütrigenetik ise bireydeki genetik farklılıkları belirleyerek klinisyene o birey için optimal diyeti hazırlamada yardımcı olur. Her iki disiplinin yaklaşımları farklı olsa da ulaşmak istedikleri hedefler aynıdır: sağlık durumunun geliştirilmesi ve hastalıkların önlenmesi⁴⁴.

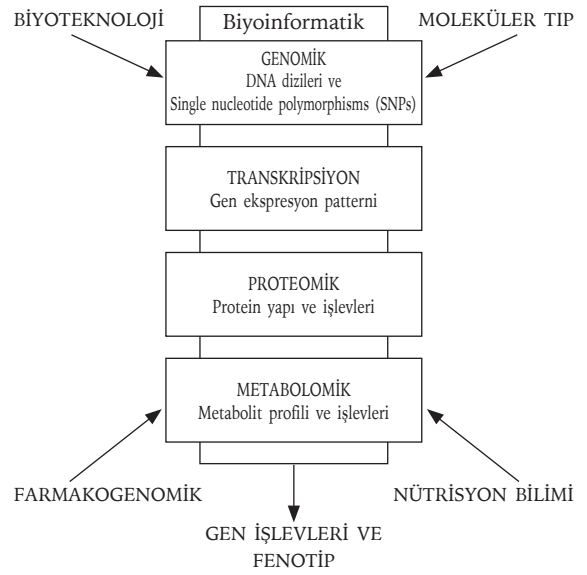
Araçları

Protein sentezi başlamadan hemen önce RNA polimeraz aracılığı ile messenger RNA (mRNA) molekülü oluşturulur. RNA transkripsiyonu adı verilen bu basamakta bir DNA sarmalı kalıp görevi görür ve DNA'daki bilgi RNA'ya aktarılır. mRNA çekirdekten sitoplazmaya geçer. mRNA başlama kodonundan ribozomlara tutunur ve protein zinciri uzamaya başlar. Bütün bu basamakların ayrıntılı incelenmesi sistem biyolojisi yaklaşımının bileşenlerini oluşturur ve nütrisyonel genomik kullandığı temel araçtır³⁷.

Sistem Biyolojisi Yaklaşımı

Doku, hücre veya organizmada biyolojik sistemin tümünün genomikten metabolomike doğru tüm araçlar kullanılarak incelenmesine olanak veren sistem biyolojisi yaklaşımı; genler, proteinler ve metabolitler arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlatılmak için adında "omik" eki bulunan çok sayıda bilimsel alanı entegre eder (Şekil 9).

Sistem biyolojisi ya da fonksiyonel genomik bir sistemin belirli koşullar altındaki (hastalık varlığında/yokluğunda, beslenme gibi çevresel etkenlere yanıt olarak) sistemin bütün bileşenleri ve bu bileşenler arası etkileşimini belirleyerek açıklamaya çalışan bir disiplindir. Esasında hücrenin moleküler ortamını genomik, proteomik, transkriptomik ve metabolomik, hastalık oluşum sürecini



Şekil 9. Nütrigenomik katkıda bulunan bilimsel disiplinler.

moleküler düzeyde daha iyi anlayabilmek için entegre bir yaklaşımdır. Moleküler mekanizma iyi anlaşılırsa, diyet yaklaşımı da dahil çeşitli tedavi edici yaklaşımlarla ortaya çıkan değişiklikler bilirse hastalıklarda daha iyi sonuçlar elde edilmesi, tedavi giderlerinin azaltılması olası hale gelecektir⁴.

Gen ekspresyon ve polimorfizmlerini (genomik) gösteren "chip" teknolojisi, global protein ekspresyonunu (proteomik) ve metabolit dağılımını (metabolomik) ölçen tekniklerin gelişmesi insan beslenmesi alanındaki çalışmalar da dahil sağlık bilimlerinde büyük devrim yaratmıştır.

Proteom

İnsanlarda sayıları 100.000'i aşkın protein vardır ve birbirleriyle etkileşim halindedir (proteom). Bu proteinlerin analizi ise proteomik adını alır, belirli bir zamanda bir hücre ve dokuda tüm proteinlerin çalışmasına olanak verir. Proteomik nütrisyonel araştırmalarda geniş uygulama alanı vardır. Bilim adamlarının kısa süre içerisinde binlerce proteini belirleyebilmesine ve fizyolojik, patolojik ve besinsel değişikliklere bağlı olarak nasıl değiştiğini izleyebilmelerine olanak verir. Genomdan farklı olarak proteom dinamiktir, hücre tipine ve hücrenin işlevsel evresine göre değişir. Belirli diyet düzenlemeleri yaptıktan sonra proteinlerde ne gibi değişiklikler olduğu konusunda bilgi verir^{2,30,45}.

Proteomik, bir hücre veya organizmadaki proteinleri hücre çevriminin belirli bir dönemi ve belirli çevre koşullarında inceler. Proteinlerin yapıları, yerleşimleri, miktarları, translasyon sonrası modifikasyonlarını, doku ve hücrelerdeki işlevleri ve diğer proteinler ve makromoleküllerle etkileşimini aydınlatır. Genomda bulunan genlerin sayısı, postranslasyonel değişiklikler de dikkate alındığında ne kadar çok sayıda protein bulunduğu açıktır. Proteomik çalışmalarının amaçlarından biri de hastalık riskini gösteren belirteçlere ulaşabilmektir. Diğer amaçları arasında protein-protein etkileşimine göre hücre içi sinyal iletim yollarını belirleme, hücrenin regülasyonunun anlaşılması, hastalık tedavisinde kullanılacak yeni tedaviler için protein yapılarının aydınlatılması vardır⁴.

Metabolomik

Belirli bir zaman diliminde dokularda hücrelerde ve fizyolojik sınırlarda lipid, karbohidratlar, vitaminler, hormonlar ve diğer hücre bileşenlerinden ortaya çıkan metabolitlerin çalışılmasına metabolomik denir. Metabolomik “omik” kaskadı içerisinde son nokta olarak görülmektedir⁴⁶. Metabolomdaki değişiklikler organizmanın genetik değişiklik, hastalık ve çevresel değişikliklere verdiği en son yanıtıdır. Bir besin ögesi ile karşılaşıldıktan sonra hücre ve vücut sıvılarındaki metabolitlerin tümü hakkında bilgi verir. Metabolomik invaziv olmayan biyolojik belirteçler kullanarak metabolik yolların incelenmesine olanak sağlar. Proteomikte olduğu gibi metabolomik de hastalık belirleyicisi olan veya tedavi monitorizasyonunu sağlayan metabolitleri belirlemeyi amaçlar. Hastanın metabolik profili ve genetik yapısına göre diyet önerilerinde bulunulmasına olanak verir^{1,4,47}.

Genomik ve proteomik “ne olabileceğinin” metabolomik ise “gerçekte ne olduğunun” bilgisini verir. Bu nedenle, tüm metabolitlerin ayrıntılı ve kantitatif ölçümü (metabolomik) hastalık teşhisi veya toksik ajanların fenotip üzerindeki etkilerini araştırmada en ideal yöntemdir⁴⁷.

Tek tek metabolitler aslında yıllardır hastalık teşhisinde kullanılmaktadır: diyabette kan şekeri, koroner kalp hastalığında kolesterol düzeyi gibi. Metabolomik ise içinde bulunan duruma göre tüm metabolitlerdeki artma ve azalmaları belirlemeye çalışır^{2,47}. Kolesterol yüksekliği saptandığında koroner sorunu yaşayabileceğinizi söyleyebilirsiniz, fakat bu bilgi örneğin beş

farklı belirteçle daha güçlendirilirse bu sorunu neden yaşayacağımızı da bilebiliriz. Bir transport proteini eksik veya çok yağ tüketiyor olabiliriz. Yani metabolomik analiz sadece bilgi sunmaz, açıklamalarda da bulunur⁴⁷.

Transkriptomik

Hücre genomundan transkripsiyon yolu ile ortaya çıkan mRNA transkriptlerinin eş zamanlı incelemesidir. Transkriptomik besin öğelerinin genom boyunca gen ekspresyonunu ne şekilde değiştirdiğini anlamamıza yardımcı olur. Ticari “chip”ler geliştirerek ilgilenilen genin ne gibi metabolik değişikliklere yol açabileceği kısa süre içinde öğrenilebilir. Hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına olanak verir. Örneğin, yüksek glukoz konsantrasyonları ile birlikte olan mRNA profili bilinebilirse diyabette görülen diyabetik nefropati gibi vasküler komplikasyonların nasıl ortaya çıktığı anlaşılabilir. Besin öğeleri ve biyolojik olarak aktif besin bileşenlerinden global gen ekspresyonu ve transkriptomiki etkileyenler belirlenebilirse bunları önlemede etkin diyet yaklaşımları geliştirilebilir⁴.

Transkriptomikte “microarray” teknolojisi ile binlerce genin ekspresyon kalıbını bir seferde incelemek olasıdır. “Chip” teknolojisi ile transkriptomik çalışmaları yeni diyet yanıtı belirteçleri bulunmasına ve bu teknoloji ile yapılacak taramalar biyoaktivitesi yüksek, zararlı ve toksik etkileri en düşük besin bileşenlerini belirlememize yardımcı olur^{1,2,16,48}.

Uygulamaları

Karbohidrattan zengin bir diyet karaciğerde gen ekspresyonunu değiştirebilir: karbohidrattan zengin bir diyet alındığında karaciğerde glukoz oluşumunu azaltacak, glukoz alımı ve glikojen depolanmasını arttıracak şekilde metabolik düzenlemeler olur. Karaciğerde glikojen depoları yeterli ise portal vene yüksek miktarlarda glukoz verildiğinde karbon atomları lipogenezde kullanılır, VLDL şeklinde dolaşıma verilir ve yağ dokusunda trigliserid şeklinde depolanır. Tersine karbohidrat alımı azaldığında glukoz kullanımı azalırken, glukoz yapımı aktive olur. Bütün bu değişiklikler genetik düzeyde gen ekspresyonu değişiklikleri ile gerçekleşir. Yüksek karbohidratlı diyet alındığında anahtar rolü oynayan glikolitik enzimlerin ve lipogenik enzimlerin ekspresyonu artar. Karbohidrat alımının azaldığı durumlarda bir transkripsiyon

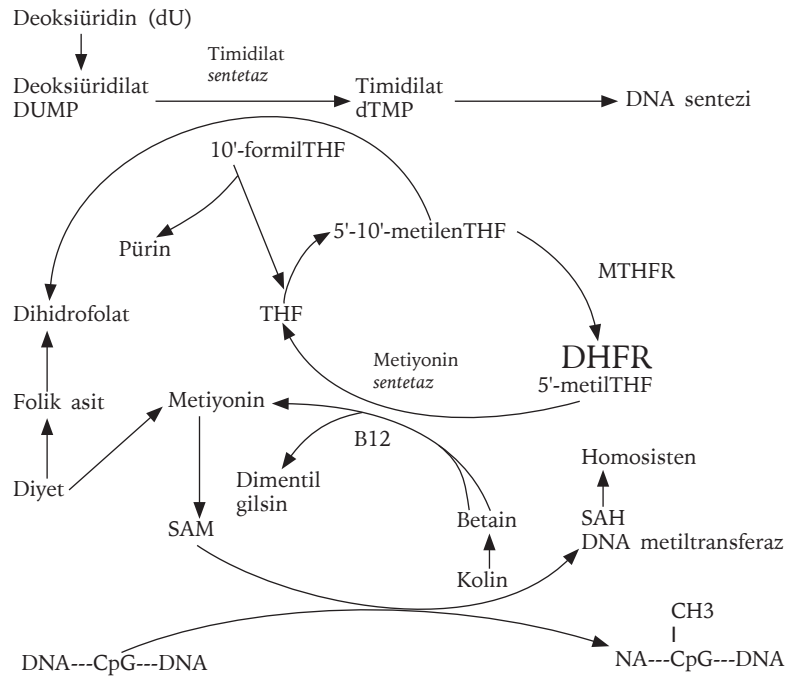
faktörü olan ChREBP (carbohydrate response elements binding protein) fosforile olur ve sitoplazmada sekestre edilir. Yüksek miktarlarda glukoz alındığında ise muhtemelen ksilyuloz-5-fosfatın aktive ettiği bir fosfataz ChREBP'yi defosforile eder, defosforile ChREBP çekirdeğe transloke olur glukozu duyarlı genlerin transkripsiyonunu stimüle eder³.

Kardiyovasküler hastalıklar

Apolipoprotein E (APOE), şilomikronların ve çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) taşınmasında rol oynar ve LDL-reseptör ve lipoprotein reseptör ilişkili protein (LRP) için ligand görevi görür. Bu partiküllerin taşınma ve alımında rolü olduğunu söyleyebiliriz. APOE'nin yapı ve işlevindeki değişiklikler lipoprotein konsantrasyonunu etkiler. Apolipoprotein E geni (APOE) polimorfik olup, sık rastlanan üç allele sahiptir ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$). Bu alleller izomorfik üç protein (E2, E3, E4) ve altı genotip oluşturur: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$. APO E2 bireylerinde en az bir $\epsilon 2$ alleli, APO E4 bireylerinde ise en az bir $\epsilon 4$ alleli bulunmakta olup, heterozigotların diğer allellerinde $\epsilon 3$ bulunmaktadır. APO E3 bireyler, vahşi tip $\epsilon 3$ alleli için homozigottur.

Her üç fenotip kardiyovasküler riski, diyet ve çevreye yanıtları farklıdır. Bireylerin çoğu APO E3 fenotipindedir, düşük yağlı diyet ve egzersiz iyi yanıt verir. Toplumun %20'si ise APOE- $\epsilon 4$ varyant allelini bulundurmaktadır. Apolipoprotein E protein mutasyonu ($\epsilon 4/\epsilon 4$) İngiltere'de bireylerin %1-3'ünde görülmekte olup, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile birliktedir. Diyet düzenlemeleri ile yağ alımı ayarlandığında bu risk azaltılabilir. Ayrıca bu genotipe sahip bireylerde Alzheimer görülme riski %60 oranında artmıştır. Ancak diyet düzenlemesi ile kardiyovasküler hastalık riski azaltıldığında Alzheimer riskinin de azalacağı henüz açıklığa kavuşmamıştır⁴⁹. Bu bireyler doymuş yağ ve alkol almaktan kaçınmalı ve sigara içmemelidir. Diyetle yağ alımının düzenlenmesine yanıtlar da genotipe göre değişmektedir. E4 genotipinde olan bireylerin diyet yanıtı daha iyi olmaktadır. Fakat toplumda çok az kişi APOE genotipini bilmektedir^{1,10,11,29,31,37,50}.

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) 5-metiltetrahidrofolat sentezi için gerekli bir enzimdir. 5-metiltetrahidrofolat homosistein metiyonin dönüşümünde kofaktör rolü oynar (Şekil 10). MTHFR geni ile ilgili



Şekil 10. DNA sentezi ve metilasyon ilişkili basitleştirilmiş folat metabolizması yolağı.

5-metiltetrahidrofolat şeklindeki folat, aralarında DNA'nın da olduğu birçok biyolojik metilasyon reaksiyonunda metil grup donörü olan SAM sentezi için homosisteinin metiyonine dönüşümünde rol oynar. B12: vitamin B12, DHFR: dihidrofolat redüktaz, CH3: metil grubu, CpG: sitozin guanin dinükleotid dizilimi, MTHFR: metilentetrahidrofolat redüktaz, SAH: S-adenozilhomosistein, SAM: S-adenozilmetiyonin, THF: tetrahidrofolat.

bir polimorfizmde 677 pozisyonunda sitozin (C) timin (T) ile yer değiştirmiştir (MTHFR 677C>T). Yeryüzünde bireylerin %5-20'sinde bulunabilen bu polimorfizm 5,10-metilentetrahidrofolat'ın dolaşımdaki folat olan 5-metilentetrahidrofolata dönüşümünü azaltır (TT genotipinde MTHFR aktivitesi %70 azalmıştır). Bu polimorfizme sahip bireylerin folat ve riboflavin gereksinimleri artmıştır. Kolorektal kanser ile bu polimorfizm arasında bir ilişki vardır. TT genotipine sahip bireyler CC ve CT genotipine sahip olanlara göre folat düzeyleri düşük kaldığı sürece artmış kolorektal kanser riski ile karşı karşıyadırlar. Vasküler, neoplastik hastalıklar ve nöral tüp defekti riski artar. SNP'lere göre hastalık riskinin artıp azalacağı düşünülen hastalığa göre değişir. 677TT genotipinde yeterli folat alındığında CC ve CT genotiplerine göre kolon kanseri riski %55 oranında azalmış olarak bulunmuştur (Şekil 11). Folat yetersizliği varsa bu koruyucu etki ortadan kalkmaktadır.

Yulaf kepeğinin bazı çalışmalarda kan kolesterol düzeyini düşürdüğü saptanırken, diğer bazı çalışmalarda böylesi bir etki elde edilememiştir. Büyük olasılıkla apo E3/E3 fenotipinde yanıt iyi olmakta apo E4/E4 ve apo E4/E3 fenotiplerinde ise yanıt alınmamaktadır^{10,13}.

Apo A-IV-1/2 varyantı diyetdeki kolesterole serum kolesterol yanıtını azaltmaktadır. ABD'de yedi kişiden biri bir Apo A-IV-1/2 alleli taşımaktadır. Diyetle kolesterol alımının 200 mg/gün'den 1100 mg/gün'e çıkarılması apo A-IV-1/1 varyantında serum kolesterol düzeyini 22 mg/dl'ye çıkarmış, apo A-IV-1/2 grubunda bu düzey 6 mg/dl olarak saptanmıştır. Ortalama LDL-kolesterol düzeyleri apo A-IV-1/1 grubunda 19 mg/dl'ye, apo A-IV-1/2 grubunda ise 1 mg/dl'ye yükselmiştir. Grupların HDL ve trigliserid düzeylerinde değişiklik olmamıştır. Bu örnek de genetik varyasyonların diyetdeki kolesterole yanıtı etkilediğini açıkça ortaya koymaktadır¹⁰.

Genotip	Kanser	Fenotip
MTHFR C667T		↑ Kolon kanseri
Potansiyel diyet modifikasyonu ↑ folat, B ₁₂ , B ₆		Yeni fenotip ↓ Kolon kanseri
	Kardiyovasküler hastalık (KVH)	
MTHFR C667C C667T T667T		normal normal ↑ homosistein ↑ KVH
Potansiyel diyet modifikasyonu ↑ folat		Yeni fenotip ↓ homosistein ↓ KVH

Şekil 11. Metilentetrahidrofolat redüktaz SNP'inin fenotipik ekspresyonu üzerine diyet modifikasyonunun potansiyel etkileri.

TT genotipinde CC genotipine göre NTD riski artmıştır. Folat yetersizliği bulunması durumunda NTD riski daha da artmaktadır^{1,4,6,10,22,25,29,37-39,44,50}.

APOA1 ile HDL-kolesterol arasında da ilişki bulunmuştur. Çoklu doymamış yağ asidi içeren diyet verildiğinde AA genotipine sahip bireylerde belirgin HDL kolesterol artışı olurken GA veya vahşi tip GG genotipine sahip olanlarda bu artış çok az olmakta, hatta HDL kolesterolde düşüşler görülmektedir. Böylesi değişiklikler hiç kuşkusuz kardiyovasküler riski de etkilemektedir^{2,11,16}.

Eski çağlarda "avcı-toplayıcı" toplumlarda omega-6/omega-3 yağ asidi oranı 1/1 dolayında iken günümüz batılı toplumlarında bu oran 15/1 ve 16.7/1'e ulaşmıştır. Omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin her ikisi de gen ekspresyonunu etkileyebildiğinden bu oranlarının değişmesi aralarında kardiyovasküler hastalıkların da bulunduğu kanser, osteoporoz, enflamatuvar ve otoimmün hastalıklar gibi çok sayıda kronik hastalığın patogeneğinde rol oynar. Omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar özelliği vardır ve interlökin-1β, tümör nekroze edici faktör-α, interlökin-6'yu baskılar, omega-6 yağ asitlerinin

böyle bir etkisi yoktur. Birçok kronik hastalığın temelinde enflamasyon yattığından diyetteki omega-3 yağ asitleri miktarı semptomların ortaya çıkışında özellikle genetik varyasyonu olan bireylerde önemli bir faktördür. Lökotrien ve diğer bazı enflamatuvar mediyatörler arasıdonik asitten 5-lipoksijenaz enzimi aracılığı ile oluşur. Aterosklerozda da enflamasyon rol oynadığından 5-lipoksijenaz geni ile ilgili polimorfizmlerin ateroskleroz gelişiminde etkili olması beklenir. Gerçekten de belirli polimorfizmleri taşıyan bireylerde bir ateroskleroz belirtici olan karotid arter intima kalınlığı yüksek bulunmuştur. Eikozopentaenoik asit (EPA) ve dokozoheksaenoik asit (DHA) alımı ile bu risk azaltılabildiğinden kronik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde uygun omega-6/omega-3 yağ asidi oranının sağlanabilmesi önemlidir⁵¹.

Hipertansiyon

Genetik, besinsel ve çevresel faktörler (obesite, sodyum, klor, alkol, potasyum, kalsiyum, omega-3 yağ asitleri, stres ve fiziksel aktivite) hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır^{31,50}. Plazma renin düzeyleri düşük hipertansif hastalar tuz kısıtlamasına yanıt vermektedir. Tuza yanıtı etkileyen genetik farklılıklar olması açıktır. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların ancak yarısında tuz kısıtlamasına yanıt vardır. Bu nedenle, bütün hipertansiyonlu hastalara tuz kısıtlaması uygun bir yaklaşım değildir. Anjiyotensinojen geni hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur. Anjiyotensin vazokonstriktör bir madde olup kan basıncı kontrolünde önemlidir. Bunun prekürsörü olan anjiyotensinojen geninde (ANG) promotör bölgede guanin, arjinine değişmiş olabilir (G6N). AA genotipinde anjiyotensinojen düzeyleri artmış ve hipertansiyon vardır. AA genotipinde olanların diyetle yanıtı GG genotipine göre daha iyi olmaktadır⁴. GG genotipinde tuz kısıtlamasına yanıt alınamamaktadır. Anjiyotensin ile ilgili gende 235 pozisyonunda metiyonin yerine treonin gelebilir. TT genotipinde olanlarda fiber verildiğinde kan basıncı düşerken TM ve MM genotipinde olanlarda yanıt alınamamıştır^{10,26}.

Kanser

Gen ekspresyonunda epigenetiğin de önemli rolü vardır. Kansere yatkınlığı arttırabilir ve diyetle ilişkilidir. Kanser üzerine yürütülen geniş ölçekli araştırmalarda genelde hipo-

metilasyon, gen promotör bölgelerinde ise hipermetilasyon saptanmıştır. Çeşitli biyoaktif diyet bileşenlerinin kanser üzerindeki etkinliği DNA metilasyon kalıpları ile ilişkilidir. Tek karbon metabolizmasında rolü olan folat, metiyonin, vitamin B₁₂, vitamin B₆ ve kolin gibi besin öğelerinin diyetle alımlarındaki yetersizlik kemirgenlerde hipometilasyon, karaciğerde yağlanma, siroz ve tümör gelişimine neden olmaktadır. Epigenetik olaylar geri dönüşebilir olduğundan biyolojik olaylar ve hastalık ilişkili fenotipler üzerinde çevrenin (diyet) etkisini açıklayan mekanizmalardan biridir^{26,31}.

Biyoaktif besin bileşenleri ile epigenetik olaylar da modifiye edilebilir. Hangi genlerin aktivitesinin artırıldığı bilinmelidir. Epigenetik olaylar besin gibi çevresel etkenlerin biyolojik süreç ve fenotipi nasıl etkilediğinin bir diğer açıklama yoludur (Şekil 5). Metilasyonun derecesi ortamda metil donörü ve metil transferaz bulunmasına bağlıdır. Kanserde DNA hipometilasyonu sıklıkla saptanan bir bulgudur. Sıçanlara kronik olarak metiyoninsiz ve kolin içermeyen diyet verildiğinde karaciğerde tümör gelişmektedir. Diyetle ilişkili çeşitli faktörler S-adenozil metiyonin olumu için gerekli metil gruplarının sağlanması ile ilişkilidir. DNA metiltransferaz aktivitesini modifiye edebilir (diyet). DNA demetilasyon aktivitesinde artma olabilir. DNA'nın metilasyon durumu normal ve kanserli hücrelerde çeşitli besin öğelerine yanıtı değiştirebilir. Agouti fare modelinde anneye kolin, betain, folik asit, vitamin B₁₂, çinko, metiyoninden zengin diyet verildiğinde DNA metilasyonu arttırılabilmekte ve yavruların kürk rengi değişmektedir. Bu değişiklik obesite, kanser ve diyabet riskinin azalması ile birlikte. Bu gözlem intrauterin yaşamda bazı diyetel yaklaşımların sadece embriyonun gelişimini değil ileri yaşlardaki bazı hastalık risklerini de etkileyebileceğini göstermektedir²².

Yeşil çayın antioksidan özelliği ile kanser ve kardiyovasküler hastalıklardan koruduğu bilinmektedir. Fakat yeşil çay alan tüm hanımlarda meme kanseri riskinin azalmadığı da bir gerçektir. Yeşil çaydan yarar görenlerin katekol-O-metiltransferaz enzim geni (COMT) için varyant oldukları ve daha zayıf aktivitede enzim buldukları gösterilmiştir²⁹.

Selenyum alımı ile karaciğer, prostat, kolon ve akciğer kanseri arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Ancak herkeste yanıt aynı

olmamaktadır. Glutasyon peroksidazın 198 pozisyonunda prolin yerine lösin gelmesi halinde akciğer kanseri riski artmaktadır. Selenyum alımının optimize edilmesi gerekir²².

Vitamin D reseptör (VDR) geni için ff genotipine sahip olanlarda kalsiyum ve yağ alımı düşük ise kolon kanseri oranı 2.5 kat artmaktadır²⁶.

Bazı besin öğeleri biraraya geldiğinde sağlık üzerindeki etkileri belirgin hale gelmektedir. Örneğin soya ve siyah/yeşil çay birlikte tüketildiğinde prostat kanserini baskılayıcı etkisi tek başına tüketilmelerinde göre belirgin olmaktadır. İstenilen fenotipik değişiklikleri elde edebilmek için besin-besin etkileşimleri konusunda da bilgilerimizin artmasına gereksinim vardır²⁶.

Besin öğesi gereksinimleri

Folat, pürin sentezi ve timidin deokdiribonükleotidler ve ademetiyonin sentezi için gereklidir. Batı toplumlarında önemli bir kesimde folat alımı yetersizdir. Folat ve/veya vitamin B₁₂ alımı yetersizliğinde DNA metilasyonu bozulur, DNA yapısına urasil girişi artar, serum ve dokularda homosistein ve S-adenozilhomosistein düzeyleri artar. Günlük olarak önerilen folik asit alımı 400 µg'dır. Daha az alımlar yetersizlikle sonuçlanırken, yüksek miktarlarda alımlar toksik etki yapmaktadır²⁹.

Obesite

Peroksizom proliferasyon-aktive reseptör-γ (PPAR-γ) geni, gen-çevre etkileşimine iyi bir örnek oluşturmaya adaydır. PPAR-γ, lipidogenez ve lipid metabolizmasında rolü olan bir nükleer reseptördür. PPAR-γ, insülin direnci ve kan basıncı ile de ilişkilidir¹. Bu gende Pro12 Ala değişimi olduğunda ve diyetle poliansatüre/satüre yağ oranı düşük olduğunda BMI ve açlık insulün düzeyleri artmaktadır. Poliansatüre/satüre yağ oranı yüksek ise tamamen aksi etki görülmektedir⁴⁸.

Laktoz intoleransı

“Single nucleotide polymorphism”lerin gen ekspresyonunu nasıl değiştirdiğinin en güzel örneklerinden biri de laktoz intoleransıdır. Genetik yapıları nedeni ile bireylerin bir besin öğesine yanıtları farklı olabilir. Örneğin laktoz intoleransı Asya ve Avrupa’da sık görüldüğü halde, Kuzey Avrupa’da seyrek. Memelilerin çoğunda memeden ayrılma (weaning) dönemi

geçilince laktoz toleransı ile ilgili gen inaktive edilmektedir. İnsanlarda da durum aynıdır. Kuzey Avrupa da 10.000 yıl önce oluşan bir mutasyon Kuzey Avrupa ırkını süte toleran hale getirmiştir. Kuzey Avrupalılarda laktoz florizin hidrolaz geninde (LCH) oluşan bir mutasyon laktaz aktivitesinin erişkin yaşlara kadar taşınabilmesini sağlamıştır. Bu gende dört haplotip altında toplanabilen 11 polimorfizm tanımlanmıştır. LCH lokusunda C13910t SNP’si laktaz aktivitesinin korunması ile ilgilidir^{21,27,35,41}.

Osteoporoz

Vitamin D reseptör geninde tt genotipine sahip olanlarda TT fenotipinde olanlara göre kafein alınması durumunda osteoporoz riski artmıştır²⁶.

Beslenme ile ilişkili olduğu bilinen bazı hücrel işlev ve genetik polimorfizm örnekleri Tablo I’de verilmiştir.

Gelecekte beklenenler

Uzun yıllardır genlerin hastalığa neden olduğunu bilmekteydik, şimdi öğrendiğimiz ise yediklerimizle genlerimizin davranışını değiştirebileceğimiz gerçeğidir⁵².

Genlerimiz sadece kimin kalp hastalığı riski taşıdığını söylememekte, düşük yağlı diyetten kimin yarar, kimin zarar göreceğini de bildirmektedir. Düşük yağlı diyet herkes için geçerli olmayabilir. Bazı insanlar için düşük miktarda ya da yüksek miktarlarda yağ alınması önemli değilken bazılarında olumsuz etkileri bile olabilir⁵².

Gelecekte en etkin önleyici tıp yaklaşımı diyet önerileri olacaktır. Hekim DNA’nızı test edecek, kanser, koroner kalp hastalığı ve diğer bazı kronik hastalıklar için risk taşıyıp taşımadığını öğrenecek ve size buna uygun diyet önerilerinde bulunacaktır⁵².

Gereksiz yere çeşitli vitamin desteği almaktan kurtulacağız. Sadece gereksinim duyduğumuz vitaminleri uygun dozlarda alacak, yatkın olduğumuz bazı hastalıkların ortaya çıkmasını geciktirerek ömrümüzü uzatabileceğiz²⁷.

Nütrigenomik çalışmalardan elde olunan bazı verilerin kullanılmasında sıkıntılar da olabilir. Apolipoprotein E geninde (e4/e4) bir mutasyon İngiltere’de popülasyonun %1-3’ünde bulunur ve artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile birlikte. Diyetle alınan yağların azaltılması

Tablo I. Doğrudan nutrisyonel sonuçları olan bilinen hücresel süreçler ve genetik polimorfizmler³²

Hücresel süreç	Folat metabolizması
Bilinen polimorfizm, taşıyan gen örneği	Metilentetrahidrofolat redüktaz, sistatyonin beta sentaz, metiyonin sentaz, glutamat karboksipeptidaz B
Nutrisyonel etkisi	Nöral tüp defekti, Down sendromu, kardiyovasküler hastalık ve kanser riskinde değişiklik
Hücresel süreç	Demir homeostazi
Bilinen polimorfizm, taşıyan gen örneği	Kalıtısal hemokromatozis ilişkili gen (HFE) ve transferrin reseptör
Nutrisyonel etkisi	Demir gereksinimi, anemi ve demir yükünün artması (hemokromatozis)
Hücresel süreç	Kemik sağlığı
Bilinen polimorfizm, taşıyan gen örneği	Vitamin D reseptör, östrojen reseptör, tip I kollajen
Nutrisyonel etkisi	Kemik metabolizması, osteoporoz, kalsiyum ve fosfor tanslokasyonunun düzenlenmesi
Hücresel süreç	Lipid metabolizması
Bilinen polimorfizm, taşıyan gen örneği	Apolipoproteinler, LDL (düşük dansiteli lipoprotein) reseptör, lipoprotein lipaz
Nutrisyonel etkisi	Kardiyovasküler biyolojik belirteçleri modifiye etmek üzere diyetle yaklaşım

ile risk azaltılmaktadır, fakat bireyin ileride hasta olup olmayacağı belli değildir. Sadece bu mutasyonu taşımayanlara göre erken yaşta KVH görülme riski artmıştır ama ne zaman ve ne şekilde ortaya çıkacağı belirsizdir. Bu riskleri bireye söylemenin etik olup olmadığı tartışılmaktadır.

Önümüzdeki yüzyılda genetik çalışmaların beslenme ile ilgili olarak olası getirilerini aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz¹⁰.

- Hastalıkların çoğunda hastalık/gen ilişkisini ve genlerin işlevlerini tanımlama,
- Nutrigenomik ve farmakogenomiki yaygınlaştırma (tedavi ve hastalıkları önlemede),
- Yaklaşımlara yanıtı (besin ögesi, ilaç) önceden tahmin edebilme (çünkü yanıtta farklılıklar genetik profille ilişkilidir),
- Öneriler, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerini ve/veya ilaç tedavisini bireysel bazda yapma,
- Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet, artrit, astım ve zihinsel sağlık için genetik bilgiye dayalı diyetler geliştirilmesi,

Yirmibirinci yüzyılda nutrisyonel genomik alanında olası gelişmeler tartışılırken bazı sorunlarla karşılaşılabilmesi de öngörülmektedir¹⁵:

- Optimal sağlık durumu tanımı nedir? En iyi erken risk belirteci (marker) hangisidir?
- Geniş genetik taramalarda kritik fenotipi tanımlama güçlüğü,
- Genetik bilgi yanında beslenme, yaşam tarzı ve fenotipik bilgilerin de gerekliliği; bu nedenle, geniş ölçekli kohort çalışmalarının yapılması güçtür,
- SNP-SNP, SNP-besin ögesi, besin ögesi-besin ögesi gibi etkileşmelerin yarar-zarar analizi yapmada güçlükler yaratması

Yeni jenerasyon beslenme çalışanları:

- Terminolojiyi anlayacak kadar genetik,
- Yolakları anlayabilmek için yeterli metabolizma
- Besin öğelerinin hücre düzeyinde nasıl davrandığını anlayabilmek için yeterli moleküler biyoloji,

–İnformatik ile ilgili sorunları giderebilecek, stratejileri anlayabilecek derecede istatistik bilmeli ve

–Laboratuvar hatalarını saptayabilecek kadar laboratuvar deneyimine sahip olmalıdır¹⁹.

Nütrigenetik alanında çalışanlar; genetik uzmanı, moleküler biyolog ve biyoinformatik uzmanı ile bir uyum içerisinde çalışması gerekecektir¹⁹.

Önümüzdeki yıllarda beslenme ile uğraşanlar önceden olmadığı kadar hastalıkların yönetimi ve önlenmesinde merkezi bir rol oynayan konuma geleceklerdir³⁶.

Toplum bu tür testleri benimsemeye başladıktan sonra hemen doğumu izleyerek testler yapılabilecek, sağlıklı genotiplere sigorta şirketlerinin indirim uygulaması, genotipine uygun diyet önerilerine uymayanlara yaptırım uygulanması, besin işiyle uğraşan firmalar belirli bir genotipe sahip gruplar için besinler üretmeye başlayacaktır.

Nütrigenomik heyecan ve ümit verici olmakla beraber henüz ticari boyut kazanacak şekilde olgunlaşmamıştır. Böyle bir teknolojinin yaygın olarak kullanılmasına başlanılmadan önce nürigenomik “ne olup” “ne olmadığı”nı iyice anlaşılması beklenmelidir^{11,34}.

Bu alan bireylerin sağlığını geliştirme için sağlık çalışanlarına yeni olanaklar sunacak, bireylere de genetik potansiyellerini beslenme yolu ile geliştirme şansı verecektir. Şöyle bir senaryonun gerçekleşmesi çok uzaklarda değildir: Tip 2 diyabet ve obezite açısından DNA inceleme sonuçları doktorun elinde olacak, belirli bir diyete metabolik yanıt sonuçlarını kısa sürede alabilecektir. Bu durumda birey marketten bu bilgilere, tat duygusu ve enerji gereksinimine göre besin alışverişi yapabilecektir. Bu, bir ayakkabı mağazasından ayak numarası, zevkiniz ve bütçenize göre bir ayakkabı alınmasından farksızdır³⁴.

Nütrigenetik ve nütrigenomik heyecan verici bir alan olmasına karşın günümüzde yaygın olarak sağlıkta uygulanabilecek olgunlukta değildir. Bunun ne zaman gerçekleşeceği de şimdiden bilinmemektedir.

Etik

Bireylerin genetik yapılarına göre diyet düzenlenmesinin etik ve hukuksal boyutları vardır. Nütrigenomik çalışmalarda biyoetik normlar saptanmaya çalışılmakta ve dört ana başlık üzerinde durulmaktadır^{4,28,39,40}:

–Nütrigenomik çalışma öncesi bilgilendirme ve onam alınması,

–Genotipik bilginin elde edilmesi ve kullanımı,

–Biyolojik bankaların (Biobank) kurulması ve işletilmesi,

–Örneklerin ve bilgilerin laboratuvarlar arası değişimi.

Bilgilendirme ve onam

Bireylere bilgi verilip onayı alınmalı. İşlem birey için riskli olmamalı ve yük getirmemeli. Özürlüler ve çocuklar gibi kendisi onam veremeyecekler için önlemler alınmalı. Bireyler sağlıklarına zarar gelmeyecek şekilde çalışmanın herhangi bir evresinde verdiği onamı geriye çekme hakkına sahip olmalıdır^{4,40}.

Genotipik bilgi

Elde edilen genotipik bilgiler etnik ayrımcılık için kullanılmamalı. Kısa sürede bireyin yararına tanı ve prognostik açıdan bilgiler verecek sonuçlarının olmadığı unutulmamalıdır. Elde olunan bilgi bireyin yakınları, kendisi, işvereni veya sigorta şirketi tarafından yanlış yorumlanmasına, bireyin hasta olarak bilinip haksızlıklara uğramasına neden olabilir. Bireyin özel yaşamına saygılı olunmalı, elde edilen bilgiler istekte bulunanlara ve üçüncü şahıslara verilmemelidir. Genotipi konusunda bilgi sahibi olmak istemeyenlerin bu isteklerine saygılı olunmalıdır^{4,28,40}.

Biyolojik bankalar

Biyolojik bankalar nütrigenomik çalışmalar için hem bir ürün hem de gerekliliktir. Biyolojik bankalar insan vücudundan elde olunan örnekleri (hücre, doku, DNA) bu örneklerin alındığı bireyin kişisel bilgileri ile birlikte bulunduran yerlerdir. Hem örnek ve hem de bilgi depolar⁴⁰.

Örnek ve bilgilerin değişimi

Biyolojik bankalar araştırmacıların kullanımına açık olmalıdır. Bankaya verileri sağlayanlar belli bir süre kullanım hakkını elinde bulundurmalı, kullanım istekleri bireysel olarak ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Biyolojik bankadaki bilgi ve örneklerin üçüncü şahıslarca kullanımında araştırma kuralları veya laboratuvarlararası bilgi ve örnek değişim anlaşma kurallarına bağlı kalınmalıdır^{4,40}.

Elde olunan genetik bilgilerin bilinçli ya da bilinçsiz başkalarının eline geçmesi, bireyin toplumda damgalanmasına, işverenler, sigortacılar tarafından ve okulda farklı muamele görmesine neden olabilir^{4,15,28}. Elde edilen bilgilerin gizli kalması vurgulanmakla birlikte, bu bilgilerin bireyin bir yakın akrabası için kullanılması gerekiyorsa doktorunun ne şekilde davranması gerektiği de belirlenmiş olmalıdır.

Nütrisyonel genomik alanı ile ilgili etik, hukuksal ve sosyal konular Tablo II'de özetlenmiştir.

Tablo II. Nütrisyonel genomikte etik, hukuksal ve sosyal konular⁴

- Genetik bilginin yorumlanmasında gizlilik ve dürüstlük
Genetik bilginin gizliliği korunmalı
Genetik bilginin hatalı yorum ve kullanımının önüne geçilmeli
Genetik bilginin doğru kullanım politikaları geliştirilmeli
- Yeni genetik teknolojilerin kliniğe uygulanması
Genetik teknolojilerin sağlığa uygulanması genetik testin bireyler, aileleri ve toplum üzerindeki etkilerini dikkate alarak, olası yararlı etkilerini artırarak, zararlı etkilerini en aza indirerek uygulanması
Genetik test, danışma ve onam konularında politikalar belirlenmesi
- Genetik araştırmalar ile ilgili konular
Genetik araştırma ile ilgili olarak bilgilendirilmiş onam bileşenleri
Genetik araştırmanın planlanması, yürütülmesi, bireylerin katılımı, gizlilik ve rapor etme konularında etik konular
- Toplum ve profesyonelleri eğitme
Sağlık çalışanlarını, planlayıcıları ve toplumu genetik ve etik, hukuk ve sosyal konularda eğitilmesi

Genetik testlerin ticari olarak yaygın uygulanabilmesi için yeterli kanıtlar olmalı, nütrisyonel genomik bilgiye kimlerin ulaşabileceği, kimlerin ulaşmaması gerektiği ve istenmeyen ulaşımın önüne nasıl geçileceği belirlenmiş olmalı, nütrisyonel genomik bilginin tüketiciye nasıl ulaştırılacağı belirlenmeli, nütrisyonel genomik uygulamalarda eşitsizliklerin önüne nasıl geçileceği saptanmış ve hangi nütrisyonel genomik konularının denetim altına alınması gerektiği belirlenmiş olmalıdır³⁹.

Bu bilgi işveren ve sigorta şirketleri tarafından bireyin aleyhine kullanılabilir. Bir toplum taramasında (1997) katılımcıların üçte ikisi bu korkular nedeni ile genetik test yaptırmayacaklarını belirtmiştir³⁹.

Nutrigenetik araştırmaların temel amaçlarından biri kronik hastalık riskinin azaltılmasıdır. Ne kadar erken bu bilgiler elde olunursa o kadar etkin diyet önlemleri alınabilir. Çocukların test edilmesi ile istenilen sonuç alınabilir³⁹.

KAYNAKLAR

1. Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; 5: 71-118.
2. Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 2005; 19: 1602-1616.
3. Corthesy-Theulaz I, den Dunnen JT, Ferre P, et al. Nutrigenomics: the impact of biomimics technology on nutrition research. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 355-365.
4. Kauwell GPA. Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 75-87.
5. Trayhurn P. Nutritional genomics – “Nutrigenomics”. *Br J Nutr* 2003; 89: 1-2.
6. Hirsch JB, Evans D. The state of nutrigenomics: evaluating nutrition, biomarkers and genetics - you are what you eat. *Nutraceutical World* 2005; 8: 56-58.
7. Khoury MJ. Genetics and genomics in practice: the continuum from genetic disease to genetic information in health and disease. *Genet Med* 2003; 5: 261-268.
8. Kirkwood TBL. Nutrition for a longer life. *Nutr Bull* 2006; 31: 88-92.
9. Kozma C. The interface between genomics and nutrition. *Top Clin Nutr* 2003; 18: 73-80.
10. Simopoulos AP. Genetic variation and dietary response: nutrigenetics/nutrigenomics. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2002; 11: S117-S128.
11. Burton H, Stewart A. Nutrigenomics: Report of a workshop hosted by The Nuffield Trust and organized by the Public Health Genetics Unit on 5 February 2004. London: The Nuffield Trust 2005: 1-26.
12. Johnson RL, Williams SM, Spruill IJ. Genomics, obesity, and diabetes. *J Nurs Scholarship* 2006; 38: 11-18.
13. Darnton-Hill I, Margetts B, Deckelbaum R. Public health nutrition and genetics: implications for nutrition policy and promotion. *Porc Nutr Soc* 2004; 63: 173-185.
14. Allison DB, Barnes S, Garvey WT. Foreword from the editors. *Nutrition* 2004; 20:1.
15. Hesketh J, Wybranska I, Dommels Y, et al. Nutrient-gene interactions in benefit-risk analysis. *Br J Nutr* 2006; 95: 1232-1236.
16. Willis L. Nutrients – individualized nutrition. *Experience Life Magazine* September/October 2002, Volume 4, Issue 5. http://www.lifetimefitness.com/magazine/Index.cfm?strWebAction=article_detail&intArticleI
17. Angelakis G. Genetics in nutrition and dietetics: a student's perspective. *Top Clin Nutr* 2004; 19: 308-315.
18. Stover PJ. Nutritional genomics. *Physiol Genomics* 2004; 16: 161-165.
19. Arab L. Individualized nutritional recommendations: do we have the measurements needed to assess risk and make dietary recommendations. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 167-172.

20. Kussmann M, Raymond F, Affolter M. OMICS-dirven biomarker discovery in nutrition and health. *J Biotechnol* 2006; 124: 758-787.
21. Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004; 16: 166-177.
22. Davis CD, Milner J. Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention. *Mutat Res* 2004; 551: 51-64.
23. Cosgrave CS. Survival of the Fattest: The Key to Human Brain Evolution. River Edge, NJ, USA: World Publishing Company 2005: 281-284.
24. Chavez A, de Chavez MM. Nutrigenomics in public health nutrition: short-term perspectives. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (suppl 1): S97-S100.
25. Nugent AP. Nutrigenomics. Tailor-made foods for a genetic era? *Nutr Bull* 2004; 29: 82-83.
26. Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 403-413.
27. Grierson B. What your genes want you to eat. *The New York Times*, May 4, 2003. <http://www.nytimes.com/2003/.../04GENE.html?position=&pagewated=p rint&position>
28. Nutrition and genes: science, society and the supermarket. The opportunities and ethical challenges of the new science of nutritional genomics. Consultation document. <http://www.uoguelph.ca/~philoweb/ge31s/ngx/index.html?Submit=Continue#1>
29. Ferguson L. Nutrigenomics. Integrating genomic approaches into nutrition research. *Mol Diag Ther* 2006; 10: 101-108.
30. Wang J, Li D, Dangott LJ, Wu G. Proteomics and its role in nutrition research. *J Nutr* 2006; 136: 1759-1762.
31. Fogg-Johnson N, Kaput J. Nutrigenomics: an emerging scientific discipline. *Food Technol* 2003, 57: 60-67.
32. Elliott R, Ong TJ. Nutritional genomics. *Br Med J* 2002; 324: 1438-1442.
33. Roche HM. Nutrigenomics – new approaches for human nutrition research. *J Sci Food Agric* 2006; 86: 1156-1163.
34. Healy B. Food with a purpose (nutrigenomics). *US News World Report* 2006, 140: 60.
35. Potera C. Diet and DNA. *Environ Health Persp* 2004; 112: A404.
36. DeBusk RM. Nutrigenomics and future of dietetics. *Nutr Diet* 2005; 62: 63-65.
37. Daniel H, Wenzel U. Nutritional genomics: concepts, tools and expectations. In: Bregelius-Flohe R, Joost H-G (Eds) *Nutritional Genomics: Impact on Health and Disease*. Weinheim: Wiley-Vch Verlag GmbH & KGaA, 2006: 3-21.
38. Castle D. Clinical challenges posed by new biotechnology. The case of nutrigenomics. *Postgrad Med J* 2003; 79: 65-66.
39. Gibney MJ. Nutrigenomics in human nutrition – an overview. *SAJCN* 2005; 18: 115-118.
40. Bergmann MM, Bodzioch M, Bonet ML, Defoort C, Lietz G, Mathers JC. Bioethics in human nutrigenomics research: European Nutrigenomics Organisation Workshop report. *Br J Nutr* 2006; 95: 1024-1027.
41. Kaput J, Ordovas JM, Ferguson L, et al. The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health. *Br J Nutr* 2005; 94: 623-632.
42. Treloar V. Nutrigenomics. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1469-1470.
43. Chadwick R. Nutrigenomics, individualism and public health. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 161-166.
44. Gillies PJ. Nutrigenomics: the rubicon of molecular nutrition. *Am J Diet Assoc* 2003; 103 (suppl 2): S50-S55.
45. Hortin GL, Jortani SA, Ritchie JC Jr, Valdes R Jr, Chan DW. Proteomics: a new diagnostic frontier. *Clin Chem* 2006; 52: 1218-1222.
46. Dettmer K, Hammock BD. Metabolomics – a new exciting field within the “omics” sciences. *Environ Health Persp* 2004; 112: A396-A397.
47. Schmidt CW. Metabolomics: what’s happening downstream of DNA. *Environ Health Persp* 2004; 112: A411-A415.
48. Williams CM. British Nutrition Foundation Annual Lecture: Chips with everything? Nutritional genomics and the application of diet in disease prevention. *Nutr Bull* 2003; 28: 139-146.
49. Astley SB, Elliott RM. The European Nutrigenomics Organisation – linking genomics, nutrition and health research. *Nutr Bull* 2004; 29: 254-261.
50. Visvikis-Siest S, Marteau J-B. Genetic variants predisposing to cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 139-151.
51. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 502-507.
52. Feeding your genes. <http://enews.tufts.edu/stories/030403FeedingGenes.htm>.