

Epigenetik mekanizmalar ve genetik varyasyonların beslenme ile etkileşimi

Dr. Akif Ayaz



2008 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi bölümünden mezun oldu. Zorunlu hizmet için bir yıla yakın Malatya'nın Akçadağ ilçesinde pratisyen hekimlik yaptı. 2009-2013 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi hekim olarak çalıştı. 2013 yılında Tıbbi Genetik Uzmanı oldu. 2018 yılından beri İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı'nda doktor öğretim üyesi olarak çalışmaktadır. Aynı zamanda Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi sorumlu hekim olarak görev yapmaktadır.

Molekülerbiyolojide yıllar önce keşfedilen, sentral dogma olarak bilinen "DNA RNA'ya, RNA proteini yapar." ilkesi ile, DNA dizisindeki değişikliklerin protein yapısında farklılıklara yol açtığı ortaya konmuştur. Ancak bir genin proteine dönüşümü yolculuğunda, DNA dizisi dışında da birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Latince "epi" ön eki, eklendiği kelimeye "üzerinde, üstünde" manasını vermektedir. Epigenetik terimini, DNA dizisi farklılıkları dışında gen aktivitesini geri dönüşümlü olarak değiştiren süreçler olarak tanımlayabiliriz. En iyi bilinen epigenetik mekanizma, DNA metiltransferaz (DNMT) ailesindeki enzimler tarafından katalize edilen "metilasyon"dur. DNA'ya metil grubu eklenmesi ile, transkripsiyonel inhibisyon sağlanmaktadır. Ek olarak, histon modifikasyonu, fosforilasyon, ubiquitinilasyon ve sumuilasyon, bilinen onlarca epigenetik süreç arasında en çok araştırma konusu olan konulardır.

1944 yılı kışında Hollanda'da yaşanan kıtlık döneminde gebe olan annelerin çocuklarının gözlenmesi ile beslenmenin multifaktöriyel genetik hastalıklar üzerine etkilerini bir kez daha ortaya koymuştur. Gebeliğin ilk üç ayında açlığa maruz kalan anneler, normal doğum ağırlığına sahip çocuklar dünyaya getirirken, bu çocuklar yetişkinlik döneminde, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde obezite ve kardiyovasküler

hastalık (KVH) tanısı almışlardır. Gebeliğin son aylarında açlığa maruz kalan anneler ise, düşük doğum ağırlığına sahip çocuklar dünyaya getirmişlerdir. Bu bireylerde ayrıca insülin direnci ve hipertansiyon açısından belirgin bir risk artışı gözlenmiştir (1). Doğum öncesi ve yaşamın erken dönemlerinde uygulanan beslenme farklılıklarının yaşamın ilerleyen yıllarında bireyleri KVH, insülin direnci, obezite gibi bazı multifaktöriyel hastalıklar açısından riskli hale getirmesi, beslenmenin epigenetik süreçler üzerindeki etkisini akla getirmektedir. Ayrıca bu dönemdeki epigenetik değişikliklerin daha kalıcı etkilere yol açtığı tahmin edilmektedir (2).

Gıda bileşenlerinin kanserden korunmada ya da kansere yakalanmada önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Yeşil yapraklı sebzelerin içeriğinde yer alan folat, kivi, erik ve hububatta yer alan sennamik asit, kırmızı üzümde resveratrol, selenyum ve E vitamini epigenetik modifikasyona katkıda bulunan, kanserden koruyucu içeriklerdir (3). Soya fasulyesinde bulunan polifenoller de androjenik reseptörlerin ekspresyonunu baskılayarak kansere karşı korumaktadır. DNA metilasyonu denince, ilk akla gelen gıda içerikleri, vitamin ve minerallerdir. Bunların başında metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) varyantları ile sıkı ilişkileri bilinen folik asit ve B12 vitaminleri gelmektedir. Özellikle bireylerde homosistein düzeyi yüksekliği ile birlikte MTHFR varyantları (C677T ve A1298C) tespit

edilirse folik asit planlanmalıdır. Folik asidin, bazı santral ve periferik sinir sistemi anomalilerine karşı koruyucu rol oynadığı bilinmektedir. Folat ayrıca, DNA metilasyonu için gerekli olan AdoMet'in sentezi için bir karbon kaynağıdır (4). Ayrıca, bağırsak bakterileri, kokofaktörlerin sentezi için gerekli olan kobalamin (B12 vitamini), riboflavin (B2 vitamini) ve folatı (B9 vitamini) sentezlemektedir. Diğer taraftan E vitamini, farelerde toksik madde alımlarından sonra oluşan hasar üzerine iyileştirici etki göstermektedir. DNA hasarına koruyucu özellikleri ile A vitamini, C vitamini, selenyum, çinko ve kalsiyumun kansere karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Kolin gibi diğer metil verici besinler de DNA metilasyon durumunu değiştirebilmektedir.

2003 yılında insan genom projesinin tamamlanması ile bireyler arasında yaklaşık bin bazdan birinde değişiklik gözlenmiştir. Tek nükleotid polimorfizmi (TNP) olarak isimlendirilen bu değişiklikler, doğrudan hastalık nedeni olmamasına rağmen, belirli hastalıklar için yatkınlık oluşturabilir. Aynı zamanda bu TNP'ler, bireylerin beslenme alışkanlıklarını ve gıda içeriklerine tepkisini belirleyebilir. Örneğin insanlarda yaşla birlikte laktaz enzimi aktivitesi azalarak laktoz intoleransı gelişmektedir. Ancak MCM6 gen varyantları taşıyan bireylerde, laktaz geninin ekspresyonunun arttığı ve dolayısıyla intoleransın gelişmediği gözlenmektedir (5). Bu örnekten de yola çıkarak, genetik varyasyonların sadece



hastalıkların tanı ve tedavisinde değil, beslenme alanı da dahil olmak üzere bireyselleştirilmiş tıp alanında yaygınlaşarak kullanılacağı bir gerçektir.

Gıdaların, bir bireyde genetik bilginin ifadesini nasıl etkilediği ve bireyin genetik yapısının besin metabolizması ve diğer biyoaktif bileşenlere nasıl tepki verdiğinin araştırılması olarak tanımlanan nutrigenomik, kısaca besin-genetik etkileşimini inceleyen bir disiplindir (6). Nutrigenomik, besin-genetik etkileşimini üç başlık altında incelemektedir. İlki, besin maddeleri, reseptörler ile etkileşerek DNA'ya bağlanabilen bir transkripsiyon faktörü gibi davranabilir ve gen ifadesini değiştirebilir. İkincisi, besin maddeleri, gen ifadesini etkileyen DNA metilasyonu ve kromatin yeniden şekillenmesi gibi epigenetik etkileşimler yaratabilir. Üçüncüsü ise bireyler arasındaki TNP'ler nedeniyle diyet yanıtına verilen cevap değişebilir (7). Şüphesiz ki bu disiplinin gelişmesine katkı sağlayacak en önemli etmen, epigenetik çalışmalarından elde edilecek verilerdir.

Genetiği değiştirilmiş organizmalar (GDO), modern biyoteknolojinin gen veya hücre teknikleri kullanılarak genetik materyali değiştirilmiş bir organizmadır (8-9). Modern biyoteknolojinin en yaygın ve tartışmalı ürünlerinden biridir. Modern biyoteknolojinin getirdiği bilimsel ilerlemeler sonucu ortaya çıkan GDO'ların; gıda, çevre, tıbbi ve endüstriyel alanlardaki geniş potansiyel uygulamalarının yanı sıra hem yararlı hem de olumsuz, kısa ve uzun vadeli çok çeşitli potansiyel etkileri bulunmaktadır

(10-11). Dünya halk sağlığı problemlerinin başında gelen yetersiz beslenme sorunu, besin miktarının artırılması ve içeriğinin zenginleştirilmesi ile çözümlenmeye çalışılmaktadır. Süreçle birlikte gıda çeşitliliği artmasına rağmen, insan sağlığını olumsuz etkileyebilecek yan ürünler gıda maddelerine eklenmiştir. Geliştirilen bu besinlerin, diğer beklenen yan etkisi ise alerjik reaksiyonlardır. Genetiği değiştirilmiş organizmalara (GDO) eklenen direnç genleri ise mikrobiyolojik ajanlara transfer olarak enfeksiyonlara karşı alınan tedbirlerin yetersiz kalmasına neden olabilir (12). GDO'lu ürünler, içerdikleri toksik etki ile genetik modifikasyona zarar verebilir ve bireyleri kanser başta olmak üzere birçok multifaktöriyel hastalık açısından riskli hale getirebilir (13).

Beslenme ve gen etkileşimi konusunun, epigenetik süreçler, TNP'lerin anlaşılabilmesi, GDO'lu ürün metabolitlerinin insan sağlığına etkisi başta olmak üzere aydınlatılmaya muhtaç birçok yönü bulunmaktadır. Ciddi gelişmelerin yaşanması, nutrigenomik, metabolizma, biyokimya, klinik genetik ve proteomik disiplinlerinin birlikte çalışması ile mümkün olacaktır. Bireye özgü diyetlerin başarılı bir şekilde uygulanması için bu konulara ilgili, gerekli eğitimi almış ve güncel gelişmeleri yakından takip eden diyetisyenlere ihtiyaç duyulacaktır. Yakın gelecekte, sağlığın korunmasını hedef alan uygulamaların yanında, hipertansiyon, diyabet, KVH gibi birçok multifaktöriyel hastalıkların tedavisinde bireye özgü diyetlerin daha etkin rol oynayacağı beklenmektedir.

Kaynaklar

- 1) Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP, 2005: Prenatal Exposure to the Dutch Famine and Disease in Later Life: An Overview. *Repro Toxicol*, 20, 345-352.
- 2) Lillycrop, K.A.; Hoile, S.P.; Grenfell, L.; Burdge, G.C. DNA Methylation, Ageing and the Influence of Early Life Nutrition. *Proc. Nutr. Soc.* 2014, 73, 413-421.
- 3) Supic G, Jagodic M, Magic Z, 2013: Epigenetics: A New Link Between Nutrition and Cancer. *Nutr Cancer*, 65, 781-792.
- 4) Choi, S.W.; Friso, S. Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. *Adv. Nutr.* 2010, 1, 8-16.
- 5) Mathieson I, Lazaridis I, Rohland N, et al. Genome-wide Patterns of Selection in 230 Ancient Eurasians. *Nature* 2015;528:499-503.
- 6) Kaput J, Dawson K. Complexity of Type 2 Diabetes Mellitus Data Sets Emerging from Nutrigenomic Research: A Case for Dimensionality Reduction? *Mutat Res* 2007;622(1-2):19-32.
- 7) German JB, Roberts MA, Watkins SM. Personal Metabolomics As A Next Generation Nutritional Assessment. *J Nutr* 2003;133:4260-66.
- 8) Lee, M. (2009). *EU Regulation of GMOs. Law and Decision Making for a New Technology. Biotechnology Regulation Series (Massachusetts, Edward Elgar Publishing, Inc.)*, p. 274
- 9) IAASTD (International Assessment of Agricultural Knowledge Science and Technology for Development), ed. (2009b). *Agriculture at Crossroad. Global Report (Washington D.C., Island Press)*, p. 590
- 10) IAASTD (International Assessment of Agricultural Knowledge Science and Technology for Development), ed. (2009a). *Agriculture at Crossroad. Synthesis Report (Washington D.C., Island Press)*, p. 94.
- 11) Stirling, A. (1999). *The appraisal of sustainability: Some problems and possible responses. Local Environment* 4(2):111-134.
- 12) Kulaç İ., Ağirdil Y., Yakin M., "Sofralarımızdaki Tatlı Dert, Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar ve Halk Sağlığına Etkileri", *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(3),151-155, 2006.
- 13) Tyshko, N.V., Aksyuk, I.N. and Tutel'ian, V.A., "Safety Assessment of Genetically Modified Organisms of Plant Origin in The Russian Federation", *Biotechnol J*, 2, 826-832, 2007.