

Prehranska modulacija imunske funkcije in nutrigenomika

Nutritional modulation of immune function and nutrigenomics

Dušanka Mičetić-Turk, Maja Šikić Pogačar

Klinika za pediatrijo,
Univerzitetni Klinični
center Maribor,
Ljubljanska ulica 5,
2000 Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

prof. dr. Dušanka Mičetić-Turk, dr.med., Klinika za pediatrijo, Univerzitetni Klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Ključne besede:

prehrana, imunski sistem prebavila, imunska modulacija, nutrigenomika

Key words:

nutrition, gut immune function, immunomodulation, nutrigenomics

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 782–789

Prispelo: 27. jan. 2010,
Sprejeto: 15. apr. 2010

Izvleček

Razvoj znanosti o prehrani je v zadnjih desetletjih potekal v smeri prepoznavanja esencialnih hranilnih snovi, vitaminov, mineralov in elementov v sledovih ter postavljanja prehranskih smernic, predvsem zato, da bi preprečili njihovo pomanjkanje, podprli telesno rast in razvoj ter zdravje posameznikov. V zadnjih 50 letih so številne raziskave prispevale, da bolje razumemo vlogo prebavil. Jasno je postalo, da prebavila niso le absorptivno prebavni organ, temveč so tudi največji imunski organ v telesu. Vedno bolj se raziskuje vloga hranil in njihov vpliv na imunost ter modularanje imunskega odgovora, kar je postalo pomemben del klinične prakse in javnega zdravstva. Hranila niso več le navadne prehranske snovi, temveč jih moderna znanost o prehrani opredeljuje kot imunska hranila. Pomembna imunska hranila so: ω -3 polinenasičene maščobne kisline (ω -3 PUFA), glutamin, arginin, aminokisline z žveplom, nukleotidi in antioksidanti. Znanost prehrane v 21. stoletju poleg poudarjanja uravnotežene prehrane razvija tudi koncept individualizirane optimalne prehrane, ki temelji na boljšem razumevanju interakcij med geni in prehrano. Te interakcije so: polimorfizem in individualne razlike v odzivu na dieto, sprememba prehrane in modulacija izražanja genov ter prehrana in vpliv na tveganje za pojav in razvoj bolezni. Vloga nutrigenomike, nove znanstvene discipline o prehrani, je raziskovanje učinka naravnih sestavin hrane na spreminjanje molekularnega izražanja genetske informacije posameznika. Namen preglednega članka je prikazati trenutna spoznanja o vplivu prebavil na imunske funkcije z opisom imunskih hranil in njihovega vpliva na modulacijo imunskega sistema ter genetski odgovor organizma.

Abstract

During the last few decades, essential nutrients as well as vitamins, minerals and trace elements have been discovered and dietary guidelines established, mainly with the aim of preventing deficiencies and supporting body growth, development and health. During the last 50 years, numerous studies have contributed to the understanding of the important role of the gut. It became clear that the gut is powerful immune organ and that the function of the intestinal wall exceeds mere digestion and absorption of nutrients. Research in the nutritional field shifted to the role of nutrition on immunity and modulation of immune response. The capacity of nutrients to modulate the actions of immune system and to affect clinical outcome has become an important issue in clinical practice and public health. Important immunonutrients are: n -3 polyunsaturated fatty acids (n -3 PUFA), glutamine, arginine, S-amino acids, nucleotides, and antioxidants. Nutrition as a science in the 21st century, in addition to maintaining emphasis on a balanced diet, has developed the concept of optimised individual nutrition, based on a better understanding of the interactions between genes and nutrition. These interactions include: polymorphism and interindividual variations in response to diet, dietary alteration and modulation of gene expression, and dietary effects on the development of various pathological conditions. The role of nutrigenomics, the new scientific discipline in nutrition, is to study the effects of foods and food constituents on gene expression. The purpose of the present article is to review current knowledge on the impact of intestinal contents and immune function with a description of currently known immunonutrients – and their potential to modulate the immune system, as well as genetic response.

Uvod

Prebava in absorpcija sta dolgo veljali za osnovni nalogi prebavil. Šele v zadnjih 50 letih k temu dodajamo tudi imunsko funkcijo. Oskrba z energijo in s hranljivimi snovmi, ki so pomembni za normalen potek vitalnih funkcij, pri otrocih pa tudi za rast in razvoj, poteka na površini 300 m² do 400 m² črevesne sluznice. Zanimivo je, da notranjost organizma od črevesne vsebine, ki se nahaja v svetlini črevesja, deli le en sloj epitelialnih celic. Črevesna bakterijska flora s 500 različnimi bakterijskimi vrstami in z maso od 1,5 do 2 kg ter 10-krat večjim številom celic kot je vseh celic v organizmu, je največji metabolni organ v telesu. Vse bakterije in vnesene hranljive snovi pri zdravi osebi ne povzročajo imunskega odgovora, temveč privedejo do imunske tolerance.

Enteropatogene bakterije lahko skupaj s svojimi razgradnimi produkti in z različnimi toksini povzročijo sluznični in sistemski imunski odziv, katerega naloga je uničiti patogeno in/ali toksično snov. Ob tem je izredno pomembno preprečevanje avtoimunskih odzivov. Vsi ti različni imunski odzivi potekajo v črevesju, zato ni presenetljivo, da se 2/3 celotnega imunskega sistema nahaja prav v prebavilih.

Limfno tkivo prebavne cevi (*angl.* gut associated lymphoid tissue, GALT) je sestavljeno iz t.i. organiziranega (Peyerove plošče, slepič, tonzile in limfni folikli) in difuznega limfnega tkiva (intraepitelni limfociti znotraj površinskega epitela sluznice in imunopotentnih celic v lamini propriji sluznice).¹

Organizirano limfno tkivo, predvsem Peyerove plošče, so mesto nastajanja, tj. indukcije in regulacije imunskega odgovora, med tem ko je difuzno limfno tkivo mesto izvajanja imunskega odgovora.

Prirojeni imunski sistem ločuje med patogenimi in neškodljivimi bakterijami črevesne mikroflore. Receptorji patogenega spoznavanja (*angl.* pathogen recognition receptors, PRR) npr. posebno prilagojeni receptorji TLR (*angl.* toll-like-receptors) in receptorji NOD, omogočajo spoznavanje določenega števila bakterijskih motivov (*angl.* microbe-associated molecular patterns,

MAMPs) in patogene bakterije (*angl.* pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). Oba tipa PRR sta naravno v funkciji prek intestinalnih epitelialnih celic, dendritičnih celic in makrofagov, kar omogoča lažje prepoznavanje bakterij.

Da bi preprečili stalno in nezaželeno stimulacijo naravnega imunskega sistema, je črevesna epitelialna pregrada zaščitena z debelim viskozno mikrofilmom, ki onemogoča tesen stik med komenzalnimi bakterijami in epitelialnimi črevesnimi celicami. Če do takšnega stika kljub temu pride, enterocit odpošlje „alarmne signale“ v obliki kemokinov ali citokinov imunskemu sistemu v sluznici in istočasno izloči baktericidne peptide v svetlino črevesa. Zdi se, da je pri bolnikih s kronično vnetno boleznijo ta mehanizem okvarjen.

Rezultat provnetnega signala enterocitov ali APC celic v črevesni sluznici je hiter odziv receptorjev endotelialnih celic in odziv vnetnih celic na mestu vdora bakterij.^{2,3,4}

Nespecifični in specifični imunski mehanizmi delujejo usklajeno, stimulirajo drug drugega in omejujejo obseg imunskih sprememb, da se ne obrnejo proti samemu gostitelju.⁵

Tveganje za nastanek oralne tolerance

Začetna kolonizacija črevesa pri novorojenčku je eno najpomembnejših imunskih dogajanj v človeškem organizmu. Brez njega ni mogoč zdrav razvoj imunskega sistema in normalno dozorevanje črevesa. Kolonizacija bakterij v črevesu podpira gensko izražanje, stimulira proliferacijo črevesnih celic in angiogenezo. Na ta način vpliva na normalni razvoj črevesne pregrade in ga pogojuje.⁶

Pomembno vlogo ima način prehrane. Prehrana vpliva na vrsto bakterij, ki se bodo nastanile v črevesu, poleg tega pa s številnimi imunokompetentnimi mehanizmi prispeva k učinkoviti borbi proti okužbam in k normalnemu dozorevanju imunskega sistema črevesa. Integriteta črevesne stene je tudi dejavnik, ki sam po sebi omejuje prodor antigenov in patogenih bakterij.^{7,8}

Dojenje, tj. materino mleko, s številnimi blagodejnimi učinki na razvoj imunske-

Tabela 1: Imunomodulatorna hranila in njihove funkcije (17).

Imunsko hranilo	Funkcija
Glutamin	hranilo za imunske celice, izboljšuje funkcijo črevesne pregrade, deluje kot prekurzor glutaciona
Arginin	substrat za sintezo NO, spodbuja sintezo rastnega hormona, izboljšuje število celic T pomagalk
Nukleotidi	prekurzorji DNA in RNA, izboljšujejo funkcijo celic T
ω -3 polinenasičene maščobne kisline	delujejo protivnetno, preprečujejo imunosupresijo
S-aminokisline	izboljšujejo antioksidativni status preko sinteze glutaciona
Antioksidanti	preprečujejo oksidativno poškodbo celic

ga sistema je za dojenčke optimalni način prehrane. Odsotnost prehrane z materinim mlekom in obremenitev črevesne sluznice s številnimi alergeni v zgodnjem neonatalnem obdobju, še posebej po akutnem gastroenteritisu, ko se prepustnost črevesne sluznice znatno poveča, sta dejavnika tveganja za nastanek hiperimunskih odzivov.⁷ Raziskave kažejo, da lahko dejavniki, ki vplivajo na črevesno floro – med njimi je prehrana med najpomembnejšimi – v poznejšem življenju vplivajo na razvoj atopije ali kroničnih vnetnih črevesnih bolezni.^{9,10,11}

Prehranska modulacija imunske funkcije

V zadnjih 25 letih je znanost o prehrani izjemno napredovala. Pomen prehrane se je od zagotavljanja zadostne količine energije, beljakovin in vseh ostalih esencialnih hranilnih snovi v optimalnih količinah, ki omogočajo normalno rast in razvoj otroka oz. vzdrževanje optimalnih življenjskih funkcij odrasle osebe, preusmeril na raziskovanje učinka prehrane na imunski sistem. Razvoj kemijske in prehranske tehnologije je omogočil spoznavanje farmakoloških lastnosti posameznih hranil. Pomembno je postalo, v kakšni obliki in v kakšnih odmerkih se posamezne hranljive snovi nahajajo v določeni hrani. Zaradi moduliranja imunskega odgovora hranila niso več navadne hranilne snovi, temveč jih moderna znanost opredeljuje kot farmakonutriente ali imunska hranila.¹²

V to skupino urščamo glutamin, arginin, nukleotide, polinenasičene maščobne kisli-

ne (ω -3), žveplo vsebujoče aminokisline in nekatere antioksidante. Funkcija teh spojin in mehanizmi delovanja so podani v Tabeli 1.

Glutamin je aminokislina s številnimi vlogami. Uporablja se kot substrat v ciklusu uree, pri ledvičnem razstrupljanju amoniaka in je bazični vir energije za vse celice, ki se hitro delijo, npr. črevesne in imunopotentne celice. Predstavlja tudi glavni substrat v času okrevanja po poškodbi ali bolezni. Glutamin tudi pomaga pri produkciji glutaciona in na ta način izboljšuje antioksidativni status.

Arginin je polesencialna aminokislina, ki je pomembna za intenzivno rast in okrevanje po poškodbah in boleznih. Podpira posamezne imunske funkcije in je prekurzor dušikovega oksida, ki ima poleg številnih metabolnih učinkov tudi zelo močan vazodilatatorni učinek. Spodbuja nastajanje rastnih hormonov, zato ima anabolični učinek.

Nukleotide so sprva odkrili v materinem mleku in so pogojno esencialni za celice s hitro delitvijo v času okrevanja po poškodbi ali bolezni. Imajo pomembno vlogo v imunskem odgovoru organizma po okužbi ali imunizaciji. Nukleotidi niso esencialne hranilne snovi v prehrani, ker lahko nastajajo endogeno s sintezo iz aminokislin in fosforibozilpirofosfata. Vendar pa pomanjkanje nukleotidov v prehrani lahko okvari pomembne funkcije v nekaterih tkivih, kar kaže, da prehrana kljub vsemu igra ključno vlogo. Celična proliferacija in diferenciacija, razvoj tkiv, zlasti tankega črevesa, in razvoj imunosti so biološki procesi, ki jih uravnavajo nukleotidi. Vplivajo tudi na sintezo beljakovin in izražanje več genov, vendar mehanizmov ne poznamo v celoti. Nukleotidi pa vplivajo tudi na izločanje beljakovin, kot so imunoglobulini in apolipoproteini, in ne le na njihovo sintezo.¹³

Polinenasičene maščobne kisline. Maščobne kisline lahko vplivajo na sposobnost celic za proizvodnjo citokinov in sposobnost tarčnih tkiv, da se nanje odzovejo. Polinenasičene maščobne kisline glede na položaj dvojne vezi v molekuli delimo na dve skupini, in sicer omega-3 in omega-6 oz. ω -3 in ω -6. Predvsem maščobe omega-3 modulirajo vnetni odgovor, tako da zmanjšujejo

vnetje in delovanje citokinov. Mehanizem delovanja, s katerim maščobe uravnavajo delovanje imunskega sistema, je precej enostaven. Prehranski vnos enkrat nenasičenih maščobnih kislin ali različnih vrst večkrat nenasičenih maščobnih kislin določa maščobnokislinsko sestavo membranskih fosfolipidov imunskih celic in tarčnih tkivnih celic, na katere vplivajo citokini. Zaradi delovanja fosfolipaz, ki se aktivirajo kot del odgovora na poškodbe ali okužbe, nastajajo prostaglandini in levkotrieni. Maščobne kisline omega-3 vplivajo na zmanjšanje nastajanja imunosupresivnih in proinflammatoryh mediatorjev (prostaglandin E₂, tromboksan A₂ in levkotrien B₄), zmanjšajo združevanje trombocitov, zmanjšajo nastajanje in izločanje dejavnikov TNF- α ter interleukinov 1 in 6 (IL-1, IL-6). Številne študije, ki so jih opravili na bolnikih z revmatoidnim artritisom, luskavico, astmo, multiplo sklerozo, s Crohnovo boleznijo in z ulceroznim kolitisom, so pokazale protivnetno delovanje ribjega olja (bogatega z maščobami omega-3) in opazno izboljšanje simptomov.^{14,15}

Žveplo vsebujoče aminokisline (S-aminokisline) so za ljudi bistvenega pomena. Pomanjkanje metionina in cisteina privede do atrofije timusa, vranice in bezgavk ter preprečuje okrevanje po beljakovinsko-energijski podhranjenosti. Glutation je tripeptid, ki je sestavljen iz glicina, cisteina in glutamata (iz glutamina) ter ima antioksidativne lastnosti. Pri vnetnih dražljajih (verjetno kot posledica oksidativnega stresa) se njegova koncentracija v jetrih, pljučih, tankem črevesu in imunskih celicah manjša. V nekaterih organih lahko to preprečimo z vnosom cisteina. Glutation lahko poveča aktivnost citotoksičnih celic T, medtem ko poraba znotrajceličnega glutathiona zmanjša proliferacijo limfocitov in nastajanje citotoksičnih limfocitov T. Taurin je poleg metionina, cisteina in cistina aminokislina, ki vsebuje žveplo, vendar ni sestavni del beljakovin. Prenos tavrina na zarodek traja med celo nasičenostjo, največ pa v zadnjih 4 tednih. Novorojenčki imajo zmanjšano sposobnost sinteze tavrina, zato so koncentracije tavrina pri nedonošenčkih in novorojenčkih z nizko porodno težo nizke. Pri odraslih se koncentracije tavrina znižajo kot posledica

poškodbe ali sepse. Taurin se v visokih koncentracijah nahaja v večini tkiv, predvsem pa v celicah imunskega sistema; pri limfocitih taurin predstavlja celo 50 % vseh aminokislin v poolu aminokislin, vendar njegova vloga še ni jasna. Pri nevtrofilcih igra taurin vlogo pri ohranjanju fagocitne sposobnosti in uničevanju mikroorganizmov preko interakcije z encimom mieloperoksidaza.¹⁶

Antioksidanti zagotavljajo zaščito pred oksidativno poškodbo celic. Prisotni so v telesnih tekočinah in v celicah, vključno s celično membrano. V plazmi celic najdemo nekaj antioksidantov ki izhajajo neposredno iz hrane, kot so tokoferol (vitamin E), askorbinska kislina (vitamin C), karotenoidi (β -karoten in likopen) ter katehini. Poleg tega so pri oksidativni obrambi pomembni tudi peptidi in beljakovine, ki se sintetizirajo endogeno, npr. glutathion, ceruloplazmin, albumin in metalotionein. Hranila z antioksidativnimi lastnostmi prispevajo k telesni obrambi pred oksidativno poškodbo tako, da omejujejo sposobnost oksidantov (ki se sprostijo pri vnetju), da aktivirajo dejavnik NF κ B ali poškodujejo tkiva. Antioksidanti torej lahko omejujejo patološko delovanje citokinov, ki se sproščajo kot odgovor na okužbo in poškodbo. Mikrohranila vplivajo tudi na antioksidativno obrambo, ker so določeni elementi v sledovih prisotni v encimih, ki imajo antioksidativno delovanje, kot na primer baker (Cu) v ceruloplazminu, baker, cink, mangan (Cu, Zn, Mn) v superoksidni dismutazi ter selen (Se) v glutathion peroksidazi.¹⁵

Imunomodulacijske lastnosti omenjenih hranil so potrdili v laboratorijskih poskusih na živalih in ljudeh. Opredelili so prehranske snovi, ki v velikih, farmakoloških odmerkih modelirajo vnetni, metabolni ali imunski odgovor organizma tako, da ga ali povečajo ali zmanjšajo.

Študija¹⁷ otrok, sprejetih na oddelek za intenzivno zdravljenje, pri uporabi imunomodulatorne formule za prehrano otrok z načrtovanim mehanskim predihavanjem za več kot 5 dni ni ugotovila razlik glede nozokomialnih okužb ali pozitivnih kultur želodčnega aspirata glede na kontrolno skupino. Z glutaminom obogatena formula, ki so jo uporabili v majhni randomizirani klinični

pilotni študiji,¹⁸ je bila ocenjena pozitivno, vendar je premajhna, da bi izpeljali veljavne zaključke.

V retrospektivnem pregledu¹⁹ študij o delovanju specializiranih imunomodulatornih formul za odrasle, ki so jih uporabili pri otrocih z opeklinami, so dokazali, da tovrstna prehrana vpliva na izboljšanje oksigenacije in pljučne compliance.

Zaradi nasprotujočih podatkov rutinsko uporabo imunske prehrane pri kritično bolnih otrocih ne priporočamo. Potrebne bodo velike multicentrične raziskave posameznih hranil ali njihovih kombinacij na homogeni populaciji otrok. Takšne raziskave bodo prispevale k ugotovitvi, kako delujejo posamezna hranila, in omogočile nastanek priporočil za uporabo imunomodulatorne hrane pri zdravljenju. Raziskave, opravljene večinoma na odraslih, kritično bolnih osebah, zaenkrat ne zagotavljajo varne uporabe.

Metaanaliza,²⁰ ki je združila 14 randomiziranih študij s 737 vključenimi bolniki, je pokazala, da nadomeščanje glutamina v zadostni količini in po možnosti parenteralno značilno zmanjša pogostost zapletov zaradi okužb in skrajša hospitalizacijo po kirurških posegih. Razen raziskav enteralne hrane z dodatkom glutamina pa večina raziskov obravnava uporabo enteralnih pripravkov, ki so obogateni z več različnimi imunskimi hranili. V zadnjih desetih letih so izvedli veliko število različnih študij, ki pa doslej žal še niso dale jasnih rezultatov. Kot primer navajamo tri pomembne metaanalize. V prvi metaanalizi²¹ so avtorji preučevali rezultate 11 randomiziranih kliničnih študij, opravljenih na kirurških bolnikih z malignimi boleznimi in kritično bolnih zaradi obsežnih opeklin in poškodb. V primerjavi s standardnimi enteralnimi pripravki so pripravki, obogateni z imunskimi hranili, pokazali značilno manjše število zapletov zaradi okužb (RR 0,47; 95 % CI 0,32–0,70) z bivanjem v bolnišnici, krajšim v povprečju za 2,5 dni (95 % CI: 4,0–1,0), a niso vplivali na smrtnost.

Druga metaanaliza²² je pokazala podobne rezultate. Enteralne formule, obogatene z imunskimi hranili, so zmanjšale pogostost zapletov zaradi okužb za 50 %, a niso vplivale na smrtnost.

Tretja metaanaliza²³ pa kaže, da je pogostost zapletov zaradi okužb v resnici manjša (RR 0,66; 05 % CI 0,54–0,80), hospitalizacija značilno krajša (–3,3 dni; CI 5,6–1,0), vendar pa učinka na smrtnost ponovno ni bilo (RR 1,1; 95 % CI 0,93–1,31). Analiza podskupin je pokazala, da to ne drži za vse bolnike. Manj okužb in krajša hospitalizacija v intenzivni negi so posledica dejstva, da najtežje bolni hitreje in bolj pogosto umirajo. Zato je pozitiven rezultat, ki so ga prikazovale prejšnje metaanalize, napačen.

Največje tveganje za smrt je bilo pri bolnikih, ki so dobivali formule, obogatene s posebno visokimi odmerki arginina. Zakaj je potencialno škodljiv prav arginin, še raziskujejo. Eden od glavnih učinkov arginina je vazodilatacija zaradi nastajanja dušikovega oksida. Ali je vzrok ta mehanizem ali tudi drugi mehanizmi, ostaja nepojasnjeno.

Intenzivno raziskujejo učinek enteralnih pripravkov z dodatkom več različnih imunskih hranil oz. učinek t.i. imunomodulacijskih formul. Kljub različnim randomiziranim kliničnim študijam, ki so raziskovale vpliv imunske prehrane na kritično bolne osebe, pozitivnega učinka imunske prehrane ali uporabe formul z različnimi imunskimi hranili niso dokazali. Sestava takšnih imunomodulacijskih formul je prikazana v Tabeli 2.

Pomanjkljivost doslej opravljenih študij je, da so večinoma opravljene na relativno majhnem številu bolnikov in s skromno metodologijo, da gre za formule z različnimi hranili v različnih kombinacijah, ter da so večinoma opravljene na heterogeni populaciji. Zato ne omogočajo veljavne ocene glede varnosti in učinkovitosti posameznega hranila, prav tako pa tudi ne omogočajo pravilne ocene značilnih razlik v delovanju teh pripravkov pri različnih kliničnih stanjih.

Ribje olje, boragino olje in antioksidanti lahko pozitivno vplivajo pri bolnikih z akutnim sindromom dihalne stiske (ARDS). Glutamin ima ugoden učinek pri odraslih z opeklinami in s poškodbami.²⁴ Vloga enteralne prehrane z imunskim učinkom pri kritično bolnih otrocih še ni zadosti raziskana. Po navodilih združenja ESPEN je dodatek glutamina dovoljen pri bolnikih z opeklinami in s poškodbami, medtem ko za kritično

Tabela 2: Sestava nekaterih imunomodulacijskih enteralnih pripravkov.

	IMMUN-AID (B. Braun)	RECONVAN (Fresenius Kabi)	OPTIMENTAL (Abbott)	IMPACT (Novartis)
Prostornina (mL)	1000			1000
Beljakovine (g)	80	55	51	56
Arginin (g)	14	6,7	3,6	12,5
Glutamin (g)	9	10	-	-
Razvejane aminokisline*	20	9,2	-	-
Nukleinske kisline (g)	1	-	-	1,23
Maščobe (g)	22	33	28	27,8
Maščobne kisline omega 3 (%)	4,5	11	9,7	10,5
Selen (ug)	100	67	50	46

levcin, izolevcin, valin

bolne še ni dovolj zanesljivih podatkov glede njegove varne uporabe. Pri bolnikih s težko sepo pozitivnih učinkov imunomodulirane prehrane niso ugotovili. Ta prehrana je zanje lahko celo škodljiva in je zato pri njih ne priporočamo.²⁵

Imunomodulacijske formule so po priporočilih združenja ESPEN učinkovite pri bolnikih, kot so kirurški bolniki po elektivnih posegih, bolniki, operirani na zgornjih prebavilih, bolniki z blago sepo in pri poškodovancih. Če bolnik ne prenaša več kot 700 ml hrane, moramo s hranjenjem z imunomodulirano formulo prenehati.

Dokončni sklepi o koristnosti imunomodulirane hrane bodo počakali na nove, dodatne raziskave.

»Nutritional genomics« (nutrigenomika in nutrigenetika)

Eno od ključnih odkritij projekta »človeški genom« je odkritje individualnih razlik v genskih sekvencah, ki se kažejo z različnimi odgovori na zunanje dejavnike, npr. na prehrano. Na teh genetskih razlikah, enojnih polimorfizmih nukleotidov (*angl.* single nucleotide polymorphisms, SNPs) je zrasla nova znanstvena disciplina, t.i. nutrigenomika ali nutricejska genomika. Z razvojem metod, ki omogočajo raziskave na molekularni ravni, se je začelo raziskovanje delova-

nja hranil in drugih sestavin hrane na ravni genov. S stališča nutrigenomike so hranila signalne molekule, ki delujejo na celice in tako vplivajo na izražanje določenih genov posameznika. Makrohranila, kot so masne kisline in njihovi presnovki, monosaharidi, aminokisline, nukleotidi in mikrohranila (npr. vitamini), lahko neposredno reagirajo s transkripcijskimi dejavniki, ki nadzirajo izražanje določenih genov preko regulacijskih elementov cis znotraj promotorskega področja. Poleg tega pa večina hranil uravnava gene tudi posredno, in sicer preko uravnavanja izločanja ali znotrajcelične dejavnosti enega ali več hormonov, kot so npr. inzulin, glukagon, glukokortikosteroidi in hormoni ščitnice, ki nato spremenijo izražanje specifičnih genov.

Ob bioinformatiki sodijo k nutrigenomiki/nutrigenetiki še trije znanstveni metodološki pristopi. To so: prehrana, molekularna biologija in genomika. Integracija teh disciplin je ključna za prepoznavanje in razumevanje individualnih ali populacijskih razlik ter podobnosti v izražanju genov oz. fenotipu, ki so posledica prehrane.

Pojem »nutritional genomics« obsega nutrigenomiko in nutrigenetiko. Nutrigenomika raziskuje vpliv prehrane na genom, proteom in metabolom. Nutrigenetika pa preučuje, kako genetska različica vpliva na delovanje hranil in na dovzetnost posameznikov za bolezenska stanja.

Že dolgo se zdi, da so genetske razlike med posamezniki odgovorne za različne odgovore na okolje, predvsem na prehrano, ki je najbolj pomemben okoljski dejavnik in vpliva na naše gene celo življenje. Te genske različice so odgovorne, da nekdo, ki uživa določeno vrsto hrane, ostane zdrav, drugi, ki uživa isto vrsto hrane, pa razvije kronično bolezen. Izražanje genov je odgovorno za fenotip, tj. za fizične značilnosti (tisto, kar je vidno) nekega organizma, npr. barvo las, težo, prisotnost ali odsotnost bolezni. Fenotipske značilnosti niso samo rezultat genov, ampak ima na fenotip velik vpliv tudi prehrana. Dieta npr. spreminja vrednost in tip holesterola (LDL, HDL in odnos med njima), vrednosti homocisteina, odgovor na dieto pri debelosti se med posamezniki razlikuje itd.

Ko je gen aktiviran ali ko pride do njegovega izražanja, nastaja beljakovina. S pomočjo molekularne biologije in različnih orodij genomike lahko prepoznamo gene, odgovorne za produkcijo beljakovin, pomembnih za presnovo, kot so prebavni encimi, molekule, odgovorne za prenos hranil in številne druge molekule, odgovorne za metabolizem in izkoristek hranljivih snovi, vključno z makrohranili, vitamini, minerali in s fitokemikalijami. Spremembe na genetski ravni ali SNP lahko povzročijo spremembo beljakovinske strukture po izražanju gena. Nekatere strukturne spremembe beljakovine imajo učinek tudi na njihovo funkcijo, nekatere pa ne.

Osnovna razlika med raziskavami na področju nutrigenomike in na področju prehrane je v tem, da v nutrigenomiki opazovane odgovore na dieto oz. fenotip analiziramo in primerjamo pri različnih posameznikih (genotipih). Pri klasičnih prehranskih raziskavah vse preiskovance obravnavamo kot genetsko identične.^{26, 27}

Tako danes v nutrigenomiki raziskujemo, zakaj nekateri posamezniki z eno samo gensko različico razvijejo različne kompleksne fenotipe, npr. hipertenzijo, srčno-žilne bolezni, raka, debelost, sladkorno bolezen in druge bolezni, drugi pa ne.

Pričakujemo, da bo nutrigenomika močno prispevala k obvladovanju kroničnih bolezni, predvsem srčno-žilnih bolezni, slad-

korne bolezni tipa 2, osteoporoze, debelosti, raka itd.

Zaključek

Imunski sistem prebavi je od rojstva do smrti življenjskega pomena. Nedonošenčki in novorojenčki so bolj občutljivi in dovzetni za bolezni zaradi nezrele imunske črevesne obrambe. Danes smo mnoge zunanje dejavnike, vključno s prehrano in predvsem z imunskimi hranili, začeli pravilno razumevati in jih postavljati na pravo mesto.

V zadnjem desetletju je prišlo do izjemnih sprememb v prehranski znanosti glede pomembnosti mikrohranil/imunskih hranil pri spodbujanju dolgoročnega zdravja ter glede razumevanja prebavi in predvsem črevesne stene kot pomembnega imunskega organa. Temu razvoju sta se pridružila še odkritje zaporedja celotnega genoma, in pojav nove discipline – nutrigenomike, ki raziskuje zapletene odnose in sovplivanje med geni in hranili. Kaže, da bomo s pomočjo imunologije in nutrigenomike veliko odgovorov dobili kmalu, kar je zelo pomembno za zdravje otrok in odraslih. Vendar se je raziskovanje medsebojnega delovanja genov in hranil na počutje in zdravje človeka šele pričelo. Predvidevamo, da bodo nova spoznanja bistveno spremenila dožemanje, kako pridelamo, predelamo in uživamo hrano. Tako lahko v bližnji prihodnosti pričakujemo diete, ki so posebej prilagojene genetski sestavi posameznika. Prehranska priporočila so danes osnovana na velikih epidemioloških študijah in zajemajo celotno populacijo. Pogled s strani nutrigenomike pa osvetljuje, da je lahko tisto, kar je dobro za večino ljudi, za določene skupine ljudi slabo. Možne koristi nutrigenomike so verjetnost, da se izboljša zdravje posameznikov, da je večja izbira in nadzor hrane na trgu, da je bolj učinkovito preprečevanje bolezni in manjše obremenjevanje zdravstvenega sistema ter večja socialna enakost.

Literatura

1. Cumunings JH, Antoine JM, Aspiroz F at al. Gut health and immunity. *Eur J Nutr* 2003; 43 Supl 12: 118–73
2. Goulet O. Some highlights in the concept of probiotics. V: *Saccharomyces boulardii*: Symposium by Biocedex; 2008; Rio de Janeiro. Str. 4–7
3. Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Role of the innate immune System and host – commensal mutualism. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 308: 1–18
4. Akira S, Uematsu S, Takenchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783–801.
5. Murch S. Oral tolerance and gut maturation. V: Isolauri E, Walker A, eds. *Allergic diseases and the environment*. Str. 133–51. (Nestle Nutr Workshop Series Pediatric Programm; vol. 53).
6. Ouwhand A, Isolauri E, Salminen S. The role of intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur J Nutr* 2002; 41 Supl 1: 32–7.
7. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 4–12.
8. Kolaček S. Imunost probavnog sistema. *Paediatr Croat* 2005; 49 Supl 1: 89–93.
9. Sanderson IR. Nutritional factors and immune functions of gut epithelium. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 443–7.
10. Haller D, Jobin C. Interaction Between Resident luminal Bacteria and the Host: Can a Healthy Relationship Turn Sour. *J Peadiatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 123–36.
11. Groulund MM, Lehtonen OP, Ricrolo R, Karo P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 19–25.
12. Hardy G, Hardy I, McElroy B. Nutraceuticals: a pharmaceutical view point. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 671–7.
13. Simopoulos AP, Ordovas JM. *Nutrigenetics and nutrigenomics*. Basel: Karger; 2004. (World Review of Nutrition and Dietetics; vol. 93).
14. Krznarić Ž. Klinička prehrana u gastroenterologiji. *MEDICUS* 2006; 15: 169–81.
15. Sobotka L. *Basics in clinical nutrition*. 3rd ed. Prague: Galén; 2004.
16. Gibney MJ, Macdonald I, Roche HM. *Nutrition and metabolism*. 1st ed. Oxford: Blackwell Science/Nutrition Society, Ames: Iowa State Press; 2003.
17. Briassoulis G, Fillipon O, Hatz E, Papassotirion I, Hatzis T. Early enteral administration of immunomodulation in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 2005; 21: 799–807.
18. Barbosa E, Moreira EA, Goes JE, Faintrich J. Pilot study with glutamine-supplemented enteral formula in critically ill infants. *Rev Hosp Clin Fac Med* 1999; 54: 21–4.
19. Mayas T, Gottschlich MM, Kagen RJ. An evaluation of the safety and efficacy of an anti-inflammatory, pulmonary enteral formula in the treatment of pediatric burn patients with respiratory failure. *J Burn Care Res* 2008; 29: 82–8.
20. Novak F, Heyland DK. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 2022–9.
21. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutrition supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999; 229: 467–77.
22. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in critically ill: a systematic review for clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 27099–805.
23. Heyland SD, Schofield AC, Wahle KW. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence. *Nutr Hosp* 2004; 19: 325–32.
24. Mehta NM, Compheer C; A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 260–276.
25. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) for the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005; 41: S1–S4.
26. Fogg – Johnson N Kaput J. Nutrigenomics: an emerging scientific discipline. *Technology* 2003; 57: 60–7.
27. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature* 2003; 4: 315–322.