

Slutrapport till SLF

Forskningsbidrag 150000 kr

Gunilla Önning och Björn Åkesson, Biomedicinsk nutrition, LTH, LU

Nutritionell genomik - nya metoder för att beskriva bioaktiva mjölkkomponenters hälsoeffekter

Bakgrund

Sambanden mellan mat och gener har lett till uppståndelse fr.a. genom GMO-debatten, men det finns flera aspekter som inte har med GMO att göra. Nutritionell genomik (eller nutrigenomik) är ett nytt begrepp som innebär att livsmedels och kostkomponenters effekter på människan och i modellsystem kan studeras med nya gentekniska metoder inom funktionell genomik. Med transkriptomik undersöks effekter på genuttryck, med proteomik effekter på proteinsammansättning och med metabolomik effekter på en bred profil av substanser i ämnesomsättningen. Användningen av dessa metoder tillsammans med klassiska tekniker som måltidsförsök på människa och koststudier i modellsystem förväntas att revolutionera nutritionsforskningen i framtiden. Effekter av bioaktiva ämnen och andra kostkomponenter t.ex. från frukt, grönsaker och mjölk, på genuttryck studeras i modellsystem som cellkultur och experimentella djurmodeller. Detaljeffekter kan undersökas med proteomik. Nya typer av interaktioner mellan kostkomponenter kan komma att påvisas. Metoderna används också i måltidsstudier eller interventionstudier på människa då kostens effekter på genuttryck i vita blodkroppar, sammansättningen av plasmaproteiner eller metabolitprofiler kan undersökas. Detta kan också leda fram till en utveckling av nya biomarkörer för utvärdering av specifika livsmedels effekt, t.ex. functional foods. En annan tillämpning är att vissa metoder kan användas inom klinisk nutrition för utvärdering av effektivitet av kostbehandling vid olika sjukdomar.

Det är uppenbart att dessa tekniker är både kostsamma och tidskrävande, och de genererar stora datamängder. Flera internationella initiativ har därför tagits för att genom samarbete uppnå synergieffekter på olika sätt. Biomedicinsk nutrition vid Lunds universitet är partner i EU-nätverket the European Nutrigenomics Organisation (NuGO; www.nugo.org) som startade 2004. Syftet är att vara ett virtuellt kunskapsnätverk och integrera de nya gentekniska metoderna i Europas nutritionsforskning, att samarbeta i deras användning och att träna en ny generation av nutritionsforskare att använda dem. En viktig del är utveckling och användning av verktyg inom bioinformatik för analys, lagring och utbyte av de stora datamängderna. På sikt räknar man med att nutritionell genomik leder till bättre metoder för att definiera olika kostkomponenters hälsoeffekter på och säkerhet för konsumenten, också i olika subgrupper av befolkningen betr. ålder, kön och normal genetisk variation (nutritionell genetik eller nutrigenetik).

Betr. nutritionell genetik är en huvudfråga hur den normala genetiska variationen påverkar kostkomponenters hälsoeffekter. Förutom de kopplingar mellan gener och mat som kan visas i framtida forskning, diskuteras redan olika etiska aspekter. Om det framkommer att en person har en genetisk uppsättning som gör honom/henne mer känslig för en viss kostkomponent, hur bör denna information hanteras och vem bör få tillgång till den? Samtidigt har rymmer denna forskning, s.k. personalised nutrition, en stor potential för att kunna åstadkomma skraddarsydda kostråd. Redan nu erbjuds sådana av olika aktörer, men det råder ännu stor tveksamhet om denna rådgivning f.n. har tillräcklig vetenskaplig grund.

Biomedicinsk nutrition vid Lunds universitet deltar också i ett annat nätverk Environmental cancer risk, nutrition and individual susceptibility (ECNIS; www.ecnis.org) med start i mitten av 2005 som koordineras av prof. Konrad Rydzyński, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Polen. Bakgrunden är att nästan en tredjedel av européerna under sin livstid kommer att utveckla cancer och bara under 2004 dog 1,7 miljoner människor av denna sjukdomsgrupp inom EU. Även en liten reduktion i antalet nya fall skulle ge stora vinster både socialt och ekonomiskt, och det bästa sättet att uppnå detta är genom förebyggande åtgärder. Det är välkänt att många miljöfaktorer är kopplade till risken att få cancer fr.a. tobaksrökning, olämpliga kostvanor och andra livsstilsfaktorer. Däremot råder oklarhet betr. många enskilda substansers roll och betydelsen av individuell känslighet ofta kopplad till förekomsten av olika genpolymorfismer. ECNIS kommer att fokusera sitt arbete på utveckling och användning av nya biomarkörer på cancerframkallande ämnen och på skyddande kostkomponenter. Ett andra syfte är att bedriva forskning för att förstå verkningsmekanismerna för cancerframkallande och skyddande ämnen som ett bidrag till att underlätta förebyggande insatser. Speciellt samspelet mellan kostkomponenter, biomarkörer på cancer framkallande ämnen och individuell känslighet kommer att bearbetas.

I de båda europeiska nätverken betonas konsumentaspekter och man samverkar med konsumentorganisationer via olika plattformar, bl.a. i etikfrågor. Man planerar man att ta upp sociala aspekter på användningen av biomarkörer och skräddarsydda kostråd. Båda NuGO och ECNIS söker kontakt med organisationer och nätverk med liknande intressen och för nutritionell genomik finns redan ett internationellt initiativ. Även kontakter med myndigheter och företag är viktig för båda nätverken betr. legala aspekter och för kommersiell exploatering av nya forskningsrön. Målet är att stimulera till en bättre förståelse av etiska och vetenskapliga nyckelfrågor för konsumenter och företag för att underlätta för europeiska konsumenter att välja och konsumera livsmedel med optimala hälsoeffekter.

Rapport om utfört projekt

Syftet var att studera genuttryck i mänskliga blodceller efter intag av mjölkbaserade måltider som innehåller olika former och mängder av selen i enlighet med modifierad projektplan inlämnad under 2004.

Försöksplan

20 friska män rekryterades enligt uppställda kriterier och fick skriftlig och muntlig information om bakgrund, syfte och förlopp, innan de gav sitt skriftliga samtycke. En registrering av kostvanor och livsstil utfördes med hjälp av ett livsmedelsfrekvensformulär. Försöket utfördes som en 4 x 1 veckors randomiserad cross-over-studie under 6 månader. De 20 försöksdeltagarna indelades i 4 grupper à 5 personer genom lottdragning. Fyra testmåltider ingår i försöket: 1: selenberikad mjölk/ost + placebotabletter; 2: selenfattig mjölk/ost + selenjästtabletter; 3: selenfattig mjölk/ost + selenattabletter; 4: selenfattig mjölk/ost + placebotabletter. Under de veckor då försöksdeltagarna intog testmåltiderna 1-3 ökade deras dagliga selenintag med c:a 300 µg. De fick intaga en av testmåltiderna dagligen i 7 dagar. Var och en av de 4 perioderna med testmåltid åtskiljs av en 8 veckors wash-out period.

På den första dagen i var och en av de 4 perioderna tas ett blodprov efter 12 timmars fasta. Därefter intogs en standardiserad frukost supplementerad med en av testmåltiderna. Blodprov togs vid flera tillfällen under 7 dagar. Därefter följer en wash-out period på 8 veckor.

Mätningar

I en projekt del finansierad av Öforsk analyserades blodprov betr följande komponenter: markörer på intag av selen, markörer på antioxidantstatus och oxidativt försvar, (enzymaktiviteter i plasma, röda blodceller, blodplättar; genexpression), markörer på oxidativa skador och markörer på hjärtkärlsjukdom.

Utfört arbete inför mätning av global genexpression (transkriptomik)

I EU-nätverket NuGO har vi deltagit i diskussionen för utformningen av en speciell s.k. NuGO-chip som är avsedd att användas av nätverkets partners för mätning av genexpression i olika koststudier. Den levererades till NuGO sommaren 2006 och till Lund under senhösten 2006. Vi har också förberett för dess användning genom att flera medarbetare deltagit i NuGO-anordnade kurser om användningen av micro-array chips och den bioinformatiska utvärderingen. Medlen från det aktuella anslaget har använts som en av källorna för betalningen av NuGO-chips. Användningen av NuGO-chips planeras att starta nu och medel söks av Gunilla Önning för detta.

Etiska överväganden

Selen är ett viktigt näringsämne, som är essentiellt för en rad enzymer och anses minska risken för cancer och hjärtkärlsjukdom. Selenintaget i de skandinaviska länderna anses generellt att vara för lågt i förhållande till internationella och nationella rekommendationer. T.ex. har i USA FDA fastlagt ett RDI (Reference Daily Intake) på 70 µg/dag. Det har också fastlagts en övre gräns för långvarigt selenintag på 300 µg/dag och lång tids intag över denna nivå kan ge gastrointestinala besvär, vilket dock får anses vara en mild sideeffekt. Selenförgiftning (selenos) uppträder först vid intag > 850 µg/dag, och medför håravfall och förlust av och morfologiska förändringar i naglar. NOAEL och LOAEL är fastlagda till resp. 850 µg/dag och 1260 µg/dag av EPA (U.S. Environmental Protective Agency).

Litteratur

Åkesson B, Önning G, Lindmark Månsson H, Nilsson Å. Nutrigenomics – new tools for nutritional science. Scand J Nutr 2004; 48: 95-97.

Önning G. The use of cereal beta-glucans to control diabetes and cardiovascular disease. In Functional foods, cardiovascular disease and diabetes (ed. Arnoldi A) Woodhead Publishing in Food Science and Technology 2004 pp. 402-421.

Janicke B. Effects of cereal phenolic acids on cell cycle and proliferation in Caco-2 cells using flow cytometry and the cDNA microarray technique. Lic.avh, 2006.

Lundqvist H, Oredsson, Åkesson B. Effects of quercetin on gene expression in human cells as measured by microarrays - a pilot study. DIAS Report, Plant Production 2002; 29:77-80.