

BÖLÜM 20

GENLER VE VİTAMİNLER: KARŞILIKLI ETKİLEŞİMDE BİLİNERLER

Emre TAŞKIN¹

GİRİŞ

Vitaminlerin gen ekspresyonunu regüle edebileceği ve genlerin ekspresyonlarının da vitaminler tarafından regüle edilebilecekleri uzun süredir tahmin edilmektedir. Ancak hangi genlerin vitamin regülasyonunda etkili olduğu henüz tam olarak tanımlanabilmiş değildir. Ayrıca, 1990'lı yılların başından itibaren özellikle A, D, E vitamini ve β -karoten gibi parametrelerin hücre sinyalizasyonu, farklılaşması (diferensiyasyon) ve proliferasyonunda görevli olan onkogenlerin regülasyonunda rol alıp almadığı da ayrıca araştırılmaya başlanmıştır (1). Bu bölümde bazı vitaminlerle ilgili en çok çalışılmış olan genler ve bu çalışmaların sonuçları ile vitamin-gen ilişkisinde yeni ortaya çıkan yaklaşımlar incelenecektir.

Vitamin-Gen Etkileşiminde Yeni Orataya Çıkan Bir Kavram: Nutrigenetik

Bireylerin beslenmeye verdiği farklı tepkilerin genetik arka planlarının araştırılması oldukça yenidir ve nutrigenetik adı altında disipline edilmektedir.

Bireylerin gıda ürünleri tüketiminin farklı sonuçlarına karşı sahip oldukları genetik yatkınlıkların araştırılmasında anketler ve biyolojik örneklerin incelenmesi yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak, hangi genlerin ne kadar etkili olduklarının tanımlanmasında hastalıklarla ilgili genlerin araştırılmasında da kullanılan moleküler genetik yöntemler olan genom çapında ilişki çalışması (GWAS-Genome Wide Association Study) ve aday gen yöntemleri en çok kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemlerle yapılan çalışmalar sonucunda vitaminlerin metabolik yollarında görevli olan genlerdeki tek gen polimorfizmleri bulunmuştur (SNP-Single Nucleotide Polymorphism). Tek gen polimorfizmleri genlerin DNA dizilerindeki bireyler arasında olan ve toplumdaki sıklığı %1'in üzerinde olan nükleotit farklılıklarıdır. Bir örnek olarak E vitamini emilimi ve transportunda etkili olabilen *SCAR-B1* geni verilebilir (2). Başka bir örnek ise sıklıkla çalışılmış olan metilentetrahidrofolat redüktaz (*MTHFR*) geni varyantlarının (SNP ve mutasyonlar) B vitamini metabolizması üzerindeki etkileridir (1).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD., emretaskin@gmail.com

üzerindeki etkisi uzun dönemde araştırılmamıştır. Ülkemizde yapılan bir araştırmada kadınlarda menopoz sonrası dönemde D vitamini gıda katkısının kısa dönemde telomer uzunluğu ve D vitamini ile ilgili genlerin ekspresyonları üzerindeki etkisi plasebo kontrollü olarak araştırılmıştır (44). Araştırmacılar bu çalışma sonucunda D vitamininin telomer uzunluğu üzerindeki etkisinin çizgisel olmadığını, popülasyon yapısı, bölgesel ve mevsimsel değişikliklerin de D vitamininin telomer uzunluğu üzerindeki etkisinde katkısı olabileceğini belirtmişlerdir (44). Sonuç olarak bu araştırmada D Vitamini gıda katkısının ve mevsimsel değişikliklerin D Vitaminin telomer uzunluğunun üzerindeki etkisini değiştirebileceği belirtilmiştir (44).

A.B.D'nde 11 eyaletten dahil edilen 2261 adet katılımcıyla D vitamininin telomer uzunluğu üzerindeki etkisini incelemeyi hedefleyen başka bir araştırmada 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D) biomarkırlarının ve D vitamini ile ilgili 12 adet SNP'nin lökositlerdeki telomer uzunluğuna etkisi Nurses' Health Study isimli çalışma ile incelenmiştir (45). Çalışmanın sonuçlarına göre yüksek oranda 25(OH)D seviyesi ile daha uzun telomer boyunun pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (45). Ancak aynı çalışmada 1,25(OH)2D ve D vitamini geni ile ilgili 12 adet SNP'nin lökosit telomer uzunluğu ile ilişkili olmadığı da belirtilmiştir (45). Yine aynı çalışmanın sonuçlarına göre D vitamininin telomer uzunluğu üzerindeki etkisinin kalsiyum tüketim miktarına bağlı olabileceği de gösterilmiştir (45).

Tüm telomer çalışmalarının yöntemleri ve sonuçları incelendiğinde D vitamininin kronik hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu da göz önünde bulundurulduğunda D vitamininin hastalıklara karşı koruyucu etkisinin telomer boyunun kısalmasını yavaşlattığı ve bu mekanizmanın da telomer boyunu hücre içi oksidatif hasara karşı bir savunma mekanizması olarak kullanıldığı şeklinde yorumlanabilir. Ancak D vitamininin hangi hastalıklara karşı ve etkinliğinin ne kadar olduğunun belirlenmesi için yolak analizleri de dahil ara çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Vitaminlerin hücre içi metabolizması ve hücre dışı transportu bilinen bazı genler tarafından regüle edilmektedir. Genlerdeki varyasyonların hastalıklarla olan ilişkilerinin araştırıldığı moleküler genetik yöntemlerin aynıları ve/veya benzerleri vitaminlerin genlerle olan etkileşimlerini ortaya çıkarmada da kullanılmaktadır. Vitaminlerle ilgili genlerdeki varyasyonların çoğunluğu hastalık yapıcı olmasa bile hastalıklara belirli oranlarda yatkınlık oluşturabilmektedir. En çok çalışılan vitaminlerden D ve C vitaminleri metabolizmasına ait genler ve bu genlerdeki varyasyonların, Alzheimer, kanser, diyabet ve diğer metabolik hastalıkların yanı sıra telomer uzunluğu ve DNA'da abazik bölgelerin oluşum mekanizmalarında da etkili olabilmektedirler. Çalışmaların sonuçlarına bakıldığında vitaminlerin hücre içindeki en önemli etkisinin oksidatif stresi azaltmak olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Prasad KN, Edwards-Prasad J, Kumar S, et al. Vitamins regulate gene expression and induce differentiation and growth inhibition in cancer cells. Their relevance in cancer prevention. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1993;119(10): 1133-1140. doi:10.1001/archotol.1993.01880220087011
2. Borel P, Desmarchelier C. Genetic Variations Involved in Vitamin E Status. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12): E2094. doi:10.3390/ijms17122094
3. Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, et al. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;101(6): 1286-1294. doi:10.3945/ajcn.114.099994
4. Molloy AM. Genetic Aspects of Folate Metabolism. In: Stanger O (ed.) *Water Soluble Vitamins: Clinical Research and Future Application*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012. p. 105-130. doi:10.1007/978-94-007-2199-9_7
5. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *Journal of Medical Genetics*. 2003;40(8): 619-625. doi:10.1136/jmg.40.8.619
6. Hustad S, Midttun Ø, Schneede J, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T polymorphism as a modulator of a B vitamin network with major effects on homocysteine metabolism. *American Journal of Human Genetics*. 2007;80(5): 846-855. doi:10.1086/513520

7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. *EFSA Journal*. 2014;12(11): 3893. doi:10.2903/j.efsa.2014.3893
8. Thuesen BH, Husemoen LLN, Ovesen L, et al. Lifestyle and genetic determinants of folate and vitamin B12 levels in a general adult population. *The British Journal of Nutrition*. 2010;103(8): 1195–1204. doi:10.1017/S0007114509992947
9. Jolliffe DA, Walton RT, Griffiths CJ, et al. Single nucleotide polymorphisms in the vitamin D pathway associating with circulating concentrations of vitamin D metabolites and non-skeletal health outcomes: Review of genetic association studies. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016;164: 18–29. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.12.007
10. de Lima-Reis SR, Silva TA, Costa LSA, et al. Serum levels of vitamin A, selenium and better dietary total antioxidant capacity are related to lower oxidative DNA damage: a cross-sectional study of individuals at cardiovascular risk. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2022; 109070. doi:10.1016/j.jnutbio.2022.109070
11. Zarei M, Zarezadeh M, Hamed Kalajahi F, et al. The Relationship Between Vitamin D and Telomere/Telomerase: A Comprehensive Review. *The Journal of Frailty & Aging*. 2021;10(1): 2–9. doi:10.14283/jfa.2020.33
12. Galindo-Murillo R, Winkler L, Ma J, et al. Riboflavin Stabilizes Abasic, Oxidized G-Quadruplex Structures. *Biochemistry*. 2022;61(4): 265–275. doi:10.1021/acs.biochem.1c00598
13. Ji X, Mao J, Zhou S. Rs739837 Polymorphism in MiR-885-3p Binding Site Within 3'-Untranslated Region of Vitamin D Receptor is Associated with a Decreased Risk of Pressure Ulcers. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*. 2017;44(6): 2129–2137. doi:10.1159/000485952
14. Dong W, Tian C, Jiao Y, et al. Multiple genome analyses reveal key genes in Vitamin C and Vitamin D synthesis and transport pathways are shared. *Scientific Reports*. Nature Publishing Group; 2019;9(1): 16811. doi:10.1038/s41598-019-53074-9
15. Hoffer LJ, Robitaille L, Swinton N, et al. Appropriate vitamin D loading regimen for patients with advanced lung cancer. *Nutrition Journal*. 2016;15(1): 84. doi:10.1186/s12937-016-0203-8
16. Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S. Meta-analysis of vitamin D-binding protein and cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015;24(11): 1758–1765. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0262
17. O'Brien KM, Sandler DP, Kinyamu HK, et al. Single-Nucleotide Polymorphisms in Vitamin D-Related Genes May Modify Vitamin D-Breast Cancer Associations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2017;26(12): 1761–1771. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0250
18. Magro-Lopez E, Chamorro-Herrero I, Zambrano A. Effects of Hypocalcemic Vitamin D Analogs in the Expression of DNA Damage Induced in Mice from hES-Cs: Implications for Lung Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9): 4921. doi:10.3390/ijms23094921
19. Yang T, Wang H, Xiong Y, et al. Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function Through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. 2020;78(4): 1509–1518. doi:10.3233/JAD-200926
20. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(5): 1420–1425.
21. Shaghghi MA, Kloss O, Eck P. Genetic Variation in Human Vitamin C Transporter Genes in Common Complex Diseases. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*. 2016;7(2): 287–298. doi:10.3945/an.115.009225
22. Lee S-A. Gene-diet interaction on cancer risk in epidemiological studies. *Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Uihakhoe Chi*. 2009;42(6): 360–370. doi:10.3961/jpmph.2009.42.6.360
23. Rong Y, Mi X, Ni C, et al. Protective effect of vitamin C on DNA damage in surgery-induced cognitive dysfunction in APP/PS1 mice. *Neuroscience Letters*. 2022; 136740. doi:10.1016/j.neulet.2022.136740
24. Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, et al. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2017;9(7): E670. doi:10.3390/nu9070670
25. Li Y, Zhang W, Chang L, et al. Vitamin C alleviates aging defects in a stem cell model for Werner syndrome. *Protein & Cell*. 2016;7(7): 478–488. doi:10.1007/s13238-016-0278-1
26. Choudhry F, Howlett DR, Richardson JC, et al. Pro-oxidant diet enhances β/γ secretase-mediated APP processing in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiology of Aging*. 2012;33(5): 960–968. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.008
27. Granger M, Eck P. Dietary Vitamin C in Human Health. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2018;83: 281–310. doi:10.1016/bs.afnr.2017.11.006
28. Wang Y, Mackenzie B, Tsukaguchi H, et al. Human Vitamin C (L-Ascorbic Acid) Transporter SVCT1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000;267(2): 488–494. doi:10.1006/bbrc.1999.1929
29. Corpe CP, Tu H, Eck P, et al. Vitamin C transporter Slc23a1 links renal reabsorption, vitamin C tissue accumulation, and perinatal survival in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(4): 1069–1083. doi:10.1172/JCI39191
30. Kobylecki CJ, Afzal S, Davey Smith G, et al. Genetically high plasma vitamin C, intake of fruit and vegetables, and risk of ischemic heart disease and all-cause mortality: a Mendelian randomization study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;101(6): 1135–1143. doi:10.3945/ajcn.114.104497

31. Duell EJ, Lujan-Barroso L, Llivina C, et al. Vitamin C transporter gene (SLC23A1 and SLC23A2) polymorphisms, plasma vitamin C levels, and gastric cancer risk in the EPIC cohort. *Genes & Nutrition*. 2013;8(6): 549–560. doi:10.1007/s12263-013-0346-6
32. Skibola CF, Bracci PM, Halperin E, et al. Polymorphisms in the Estrogen Receptor 1 and Vitamin C and Matrix Metalloproteinase Gene Families Are Associated with Susceptibility to Lymphoma. *PLOS ONE*. Public Library of Science; 2008;3(7): e2816. doi:10.1371/journal.pone.0002816
33. Amir Shaghghi M, Bernstein CN, Serrano León A, et al. Polymorphisms in the sodium-dependent ascorbate transporter gene SLC23A1 are associated with susceptibility to Crohn disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;99(2): 378–383. doi:10.3945/ajcn.113.068015
34. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell*. 2001;106(6): 661–673. doi:10.1016/s0092-8674(01)00492-5
35. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science (New York, N.Y.)*. 1983;221(4616): 1181–1183. doi:10.1126/science.6310748
36. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9556): 107–114. doi:10.1016/S0140-6736(07)60071-3
37. Wong KK, Cheng F, Mao D, et al. Vitamin D levels during pregnancy are associated with offspring telomere length: a longitudinal mother-child study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022; dgac320. doi:10.1210/clinem/dgac320
38. Chen W, Shi S, Jiang Y, et al. Association Between Riboflavin Intake and Telomere Length: A Cross-Sectional Study From National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9: 744397. doi:10.3389/fnut.2022.744397
39. Praveen G, Sivaprasad M, Reddy GB. Telomere length and vitamin B12. *Vitamins and Hormones*. 2022;119: 299–324. doi:10.1016/bs.vh.2022.01.014
40. Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(47): 17589–17594. doi:10.1073/pnas.0608757103
41. Zarei M, Najafi M, Movahedi E, et al. The predictive role of circulating telomerase and vitamin D for long-term survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery (CABG). *PLoS One*. 2020;15(8): e0237477. doi:10.1371/journal.pone.0237477
42. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends in Molecular Medicine*. 2002;8(4): 174–179. doi:10.1016/s1471-4914(02)02294-3
43. Shin Y-A, Lee K-Y. Low estrogen levels and obesity are associated with shorter telomere lengths in pre- and postmenopausal women. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2016;12(3): 238–246. doi:10.12965/jer.1632584.292
44. Agirbasli D, Kalyoncu M, Muftuoglu M, et al. Leukocyte telomere length as a compensatory mechanism in vitamin D metabolism. *PLoS ONE*. 2022;17(2): e0264337. doi:10.1371/journal.pone.0264337
45. Liu JJ, Prescott J, Giovannucci E, et al. Plasma Vitamin D Biomarkers and Leukocyte Telomere Length. *American Journal of Epidemiology*. 2013;177(12): 1411–1417. doi:10.1093/aje/kws435