

# Nutrigenomics: 'je bent wat je eet'

*... En wat je ouders hebben gegeten...*

## **Guido Hooiveld**

*Universitair docent*

*Afdeling Humane Voeding, Wageningen Universiteit*



# Doelstellingen

- Vergroten kennis rondom het vakgebied '**nutritionele genomics**', ook wel '**nutrigenomics**' genoemd
- Laatste stand van zaken onderzoek
- Achtergrond en voorbeelden

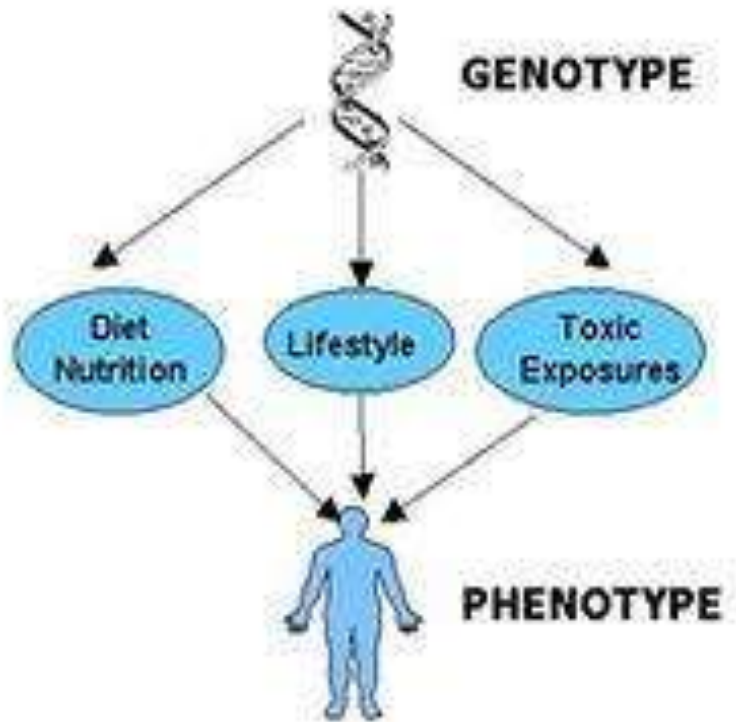
# Waarom Nutrigenomics?

Wat is gezond en waarom?



# Interactie voeding en genen

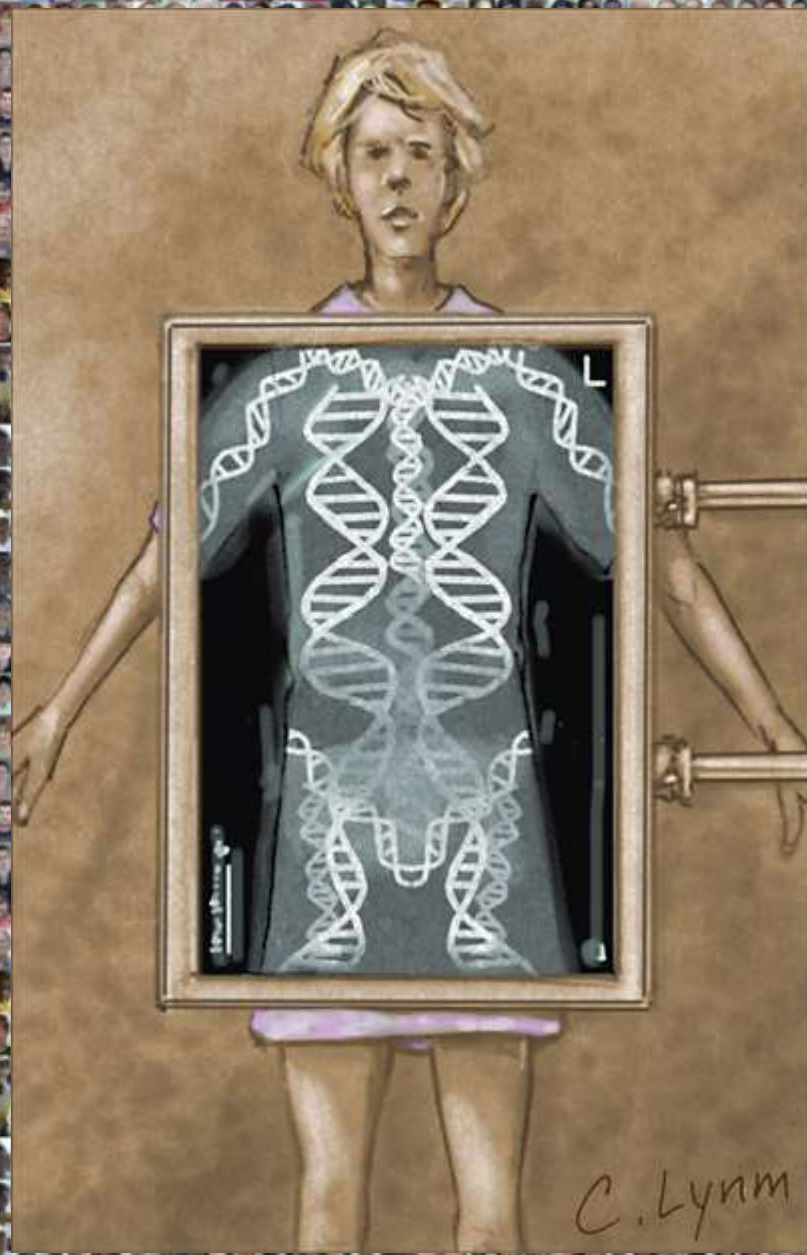
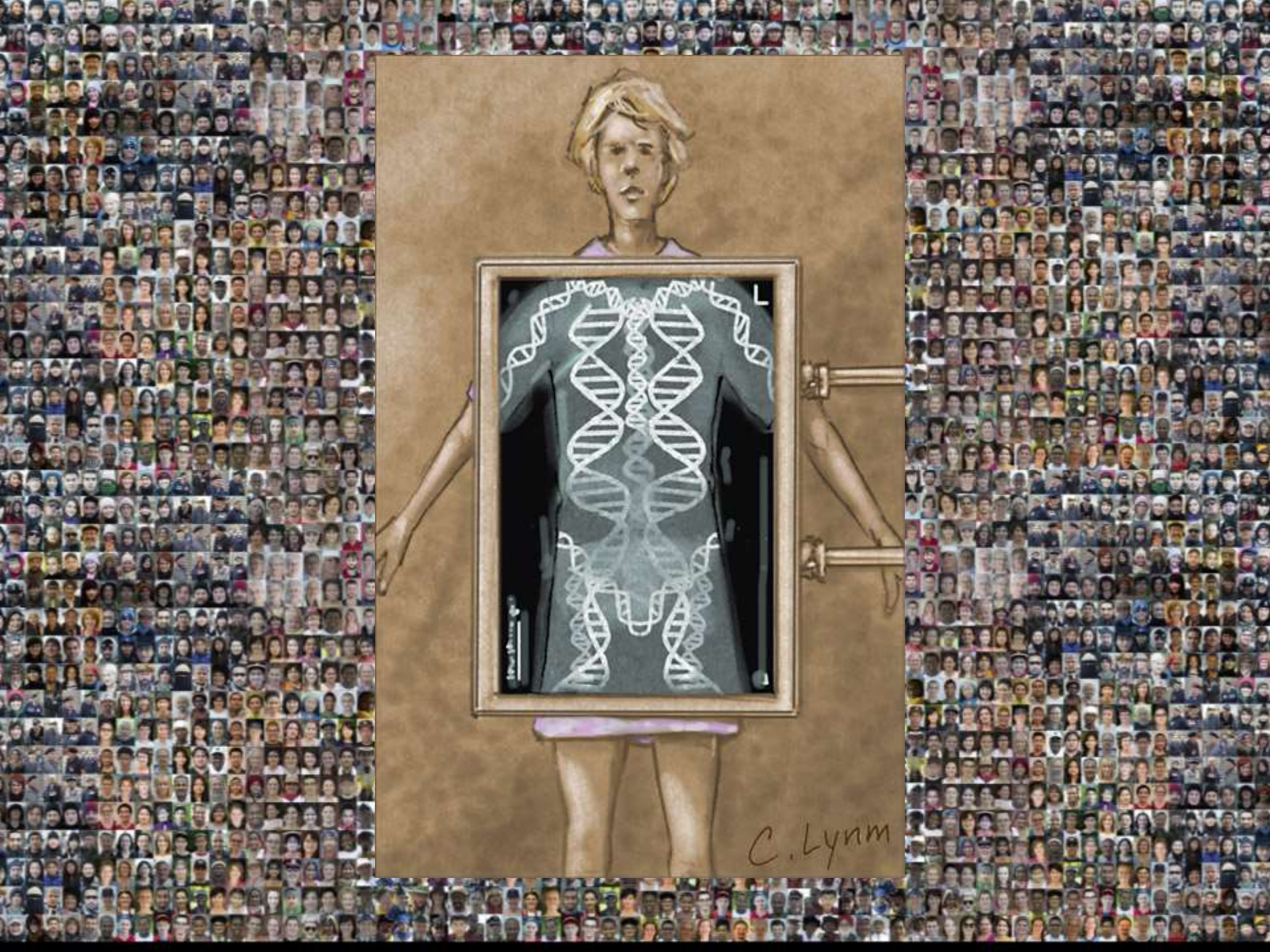
**Fenotype = Genotype + Omgeving**



↑  
**Vast**

↑  
**Flexibel**





C. Lynn

# Wat we in een week eten



HUNGRY  
PLANET

WHAT THE WORLD EATS

PETER HEDGECOCK and PAUL S. RAYLOR © 2008



# Nutrigenomics: begrijpen interactie voeding en genen

Identificeren en begrijpen van de interactie tussen voeding (en andere bioactieve componenten) en het genoom op moleculair nivo in relatie tot gezondheid en ziekte

- **Nutritionele genetica**
- **Nutritionele genomica**
- **Nutritionele epigenetica**

# Belangrijke onderzoeksgebieden

- Variatie in genen en de implicaties hiervan op hoe er op voeding gereageerd wordt

“Hoe bepalen je genen hoe je op voeding reageert?”

- Moleculaire voeding en functionele genomica

“Hoe precies beïnvloed voeding de expressie van je genen, en daardoor de functie van een cel/orgaan?”

- Modulatie van DNA-onafhankelijke erfelijkheid door voeding

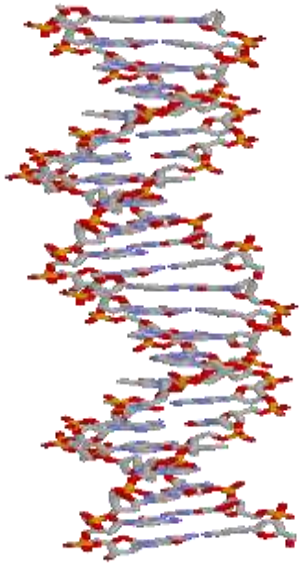
“Kan de voeding van je moeder jouw gezondheid beïnvloeden?”

*“Verklaart dit waarom er (metabole) ziekten ontstaan?”*



# Nutritionele genetica (nutrigenetics)

= onderzoekt het effect van genetische variatie op de interactie tussen voeding en ziekte



# Nutritionele genetica (nutrigenetics)

= onderzoekt het effect van genetische variatie op de interactie tussen voeding en ziekte (brede definitie)

= de wetenschap die de behoefte aan voedingsstoffen afstemt met de genen die iemand heeft (specifiekere definitie)

= *'personalized nutrition'*

# Genetische variatie



Het genoom van mensen is >99,9% identiek; de uitdaging is om de implicaties van de verschillen te begrijpen (0.1%)

# Bepalen je genen alles?



# Voeding-gen interactie: Fenyketonurie

- Een defect in een gen dat betrokken is bij de afbraak van het aminozuur phenylalanine
- Als patiënt niet behandeld wordt, leidt dit tot verstandelijke beperkingen
- Behandeling bestaat uit een levenslang dieet dat weinig eiwitten bevat, en speciale, Phe-vrije producten
- Screening in pasgeborenen



# Neonatale screening in Nederland

- Pasgeborenen worden getest voor 17 genetische ziekten, waarvan er 14 metabole ziekten zijn
- Behandeling bestaat meestal uit specifieke diëten, of voedingsadvies



# Single Nucleotide Polymorfisme (SNP)

## Spelling Option

L I V E  
L O V E

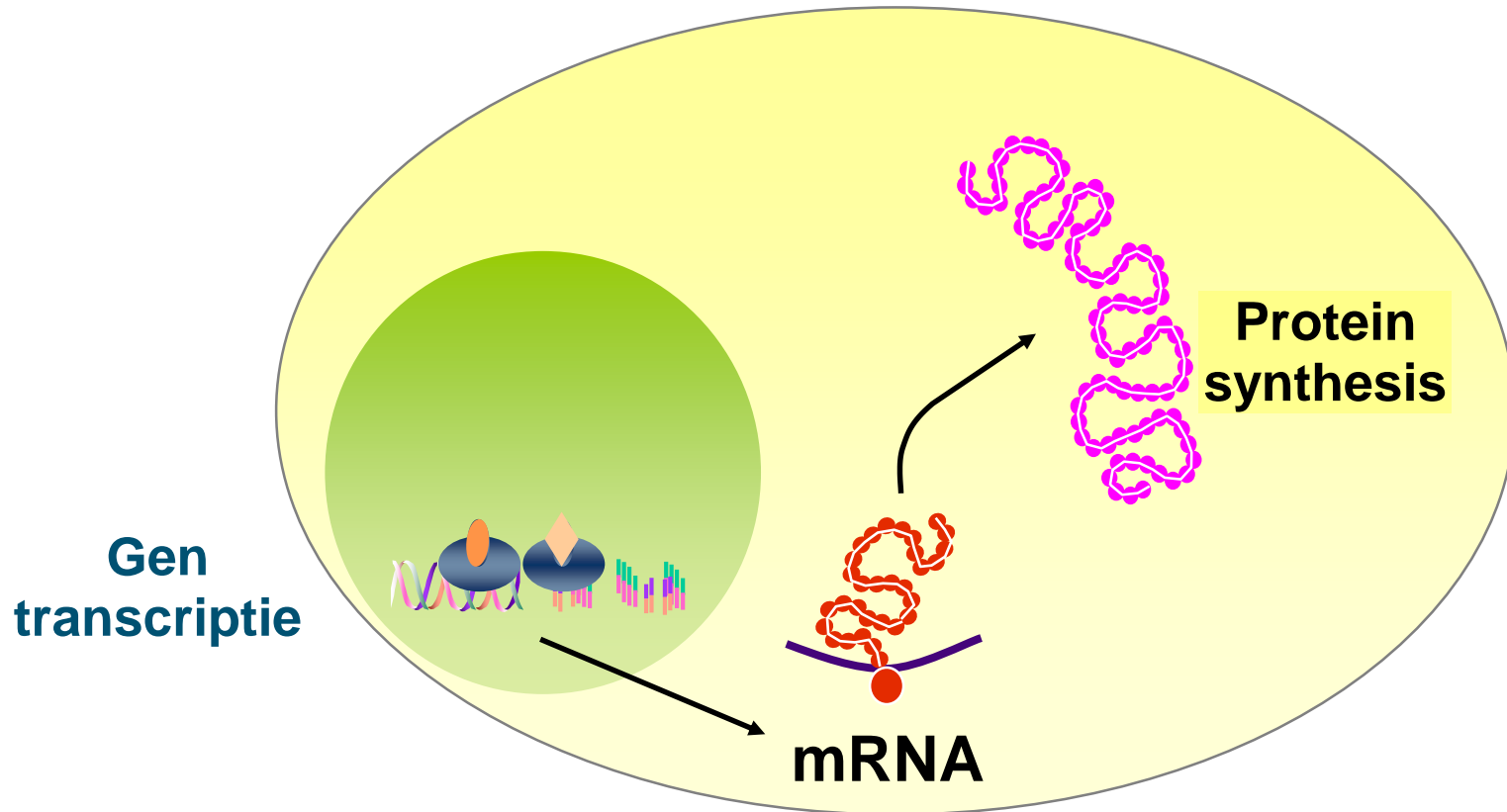
## Genetic Alphabetic Order 4 Letters

A T C G

....A T T C C G **G** G T A C T A C T....  
....A T T C C G **A** G T A C T A C T....

▲  
**SNP**

SNP's kunnen de aminozuurvolgorde van een eiwit veranderen, en daardoor functie

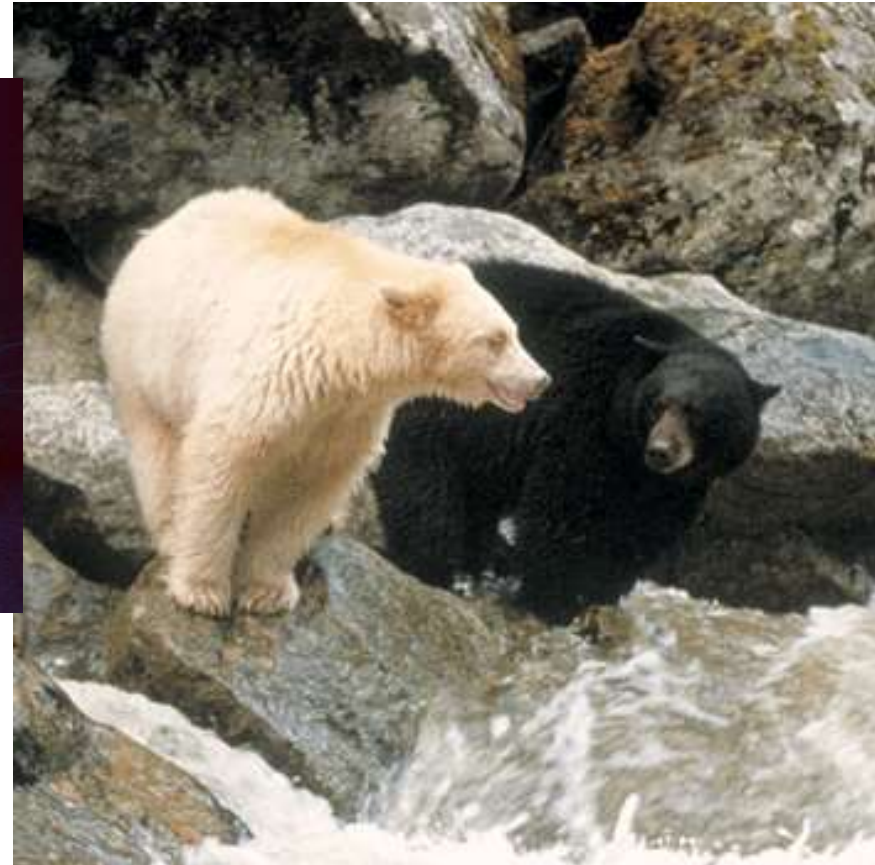




# Bepalen je genen alles?



Effect mutatie in het gen dat codeert voor de leptine receptor



Effect SNP in het gen dat codeert voor de melanocortin 1 receptor

# Single nucleotide polymorfisme (SNP)

- Een-letter variatie welke in  $>1$  van een populatie gevonden wordt;  $<1\%$  is een mutatie
- Komen vaak voor:  $\sim 10$  miljoen per individueel genoom
- Door het hele genoom verdeeld

# Waarom zijn SNPs belangrijk?

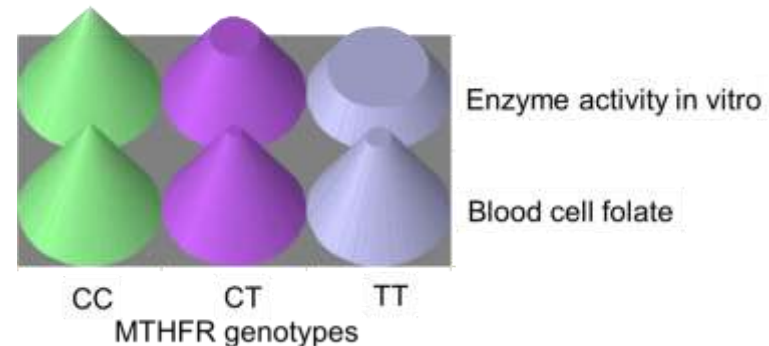
- Meest voorkomende vorm van genetische variatie
- Mogelijke indicator voor gevoeligheid voor voeding, medicijnen, ziekten
- Door het hele genoom verdeeld

# Voorbeeld: MTHFR

## Hart- en vaatziekten



- Personen die een SNP in het MTHFR gen hebben, hebben verhoogde kans op het krijgen van hart- en vaatziekten
- MTHFR enzym is minder actief



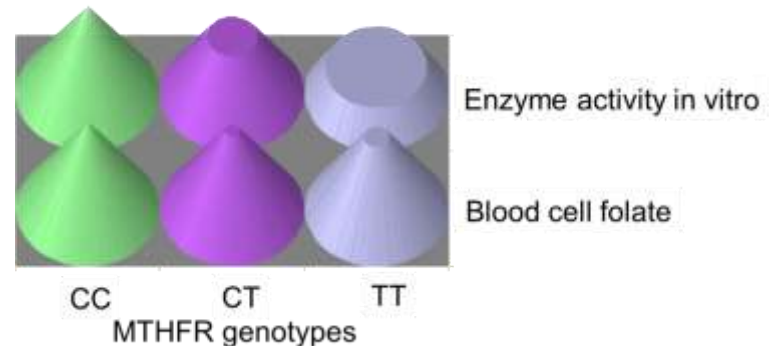
# Voorbeeld: MTHFR

Folaat (vitamine B11)



MTHFR (CC and CT genotype)

**Homocysteine**  **Methionine**



# Voorbeeld: MTHFR

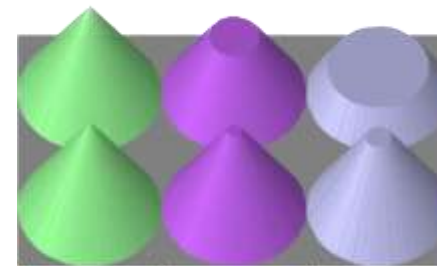
Folaat (vitamine B11)



MTHFR (TT genotype)



**Homocysteine** → **Methionine**



Enzyme activity in vitro

Blood cell folate

CC

CT

TT

MTHFR genotypes

# Voorbeeld: MTHFR

Folaat (vitamine B11) ↑



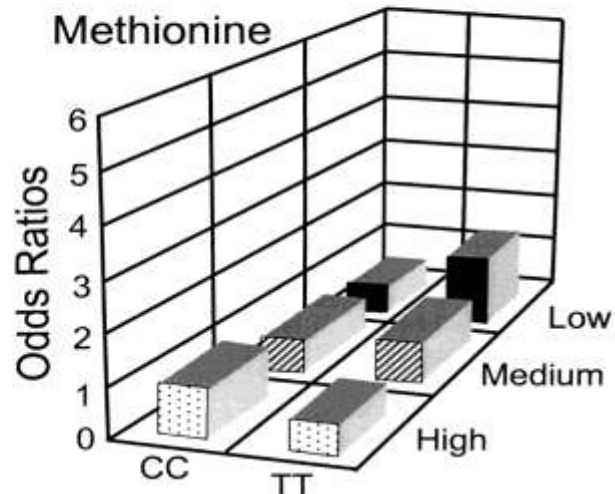
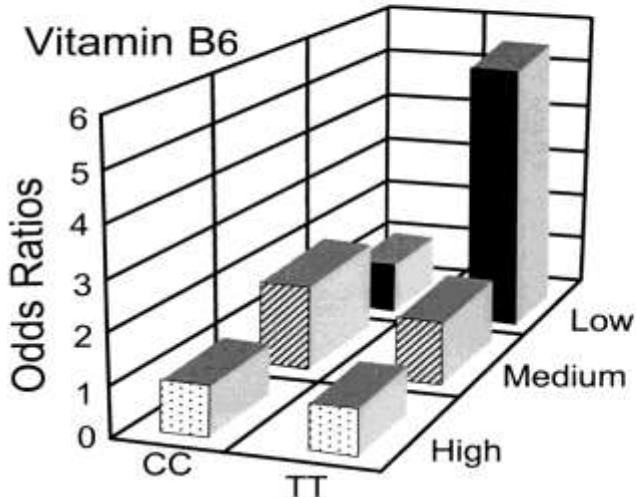
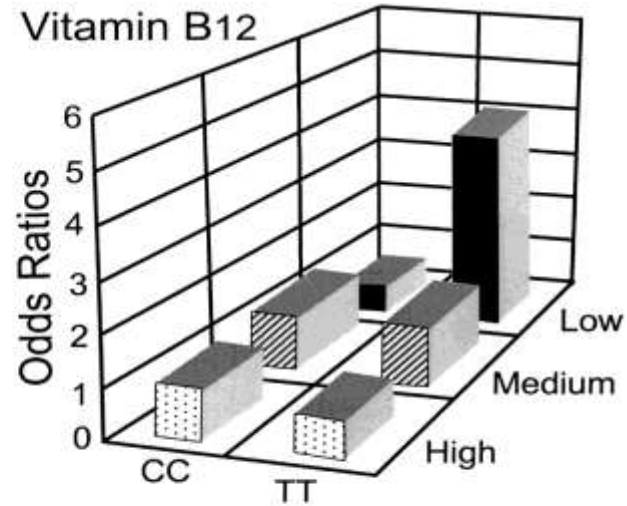
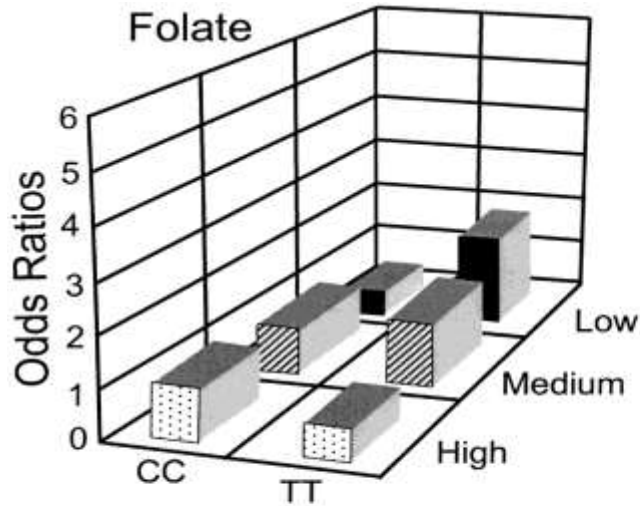
MTHFR (TT genotype)

**Homocysteine** → **Methionine**



- Verhogen inneming van folaat (vitamine B11) kan mogelijk de kans op hart- en vaatziekten verlagen.
- Personen met het TT genotype hebben mogelijk meer folaat nodig

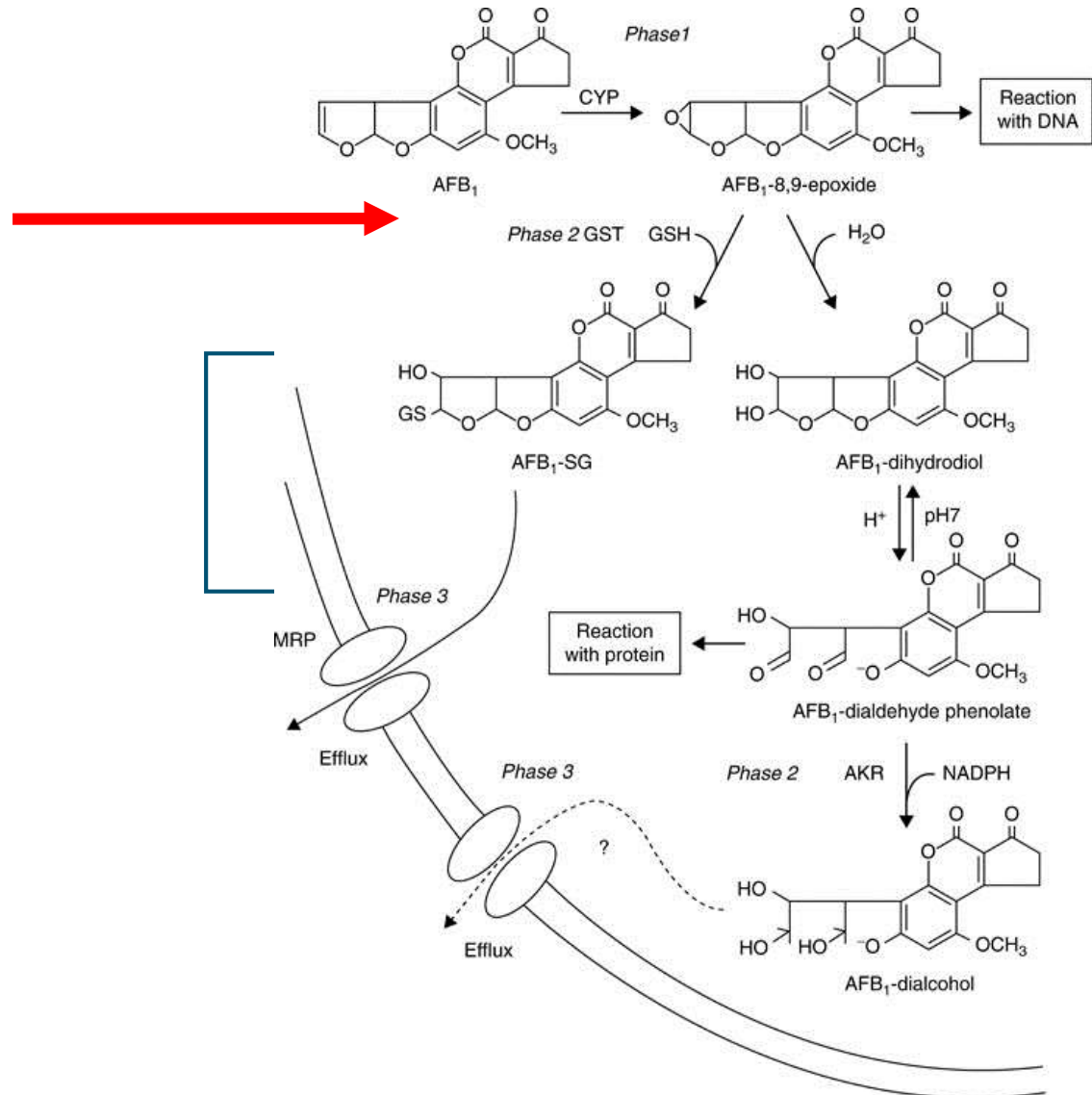
# MTHFR, B-vitaminen en risico op colorectaal kanker





# Voorbeeld: GST-M1 polymorfisme

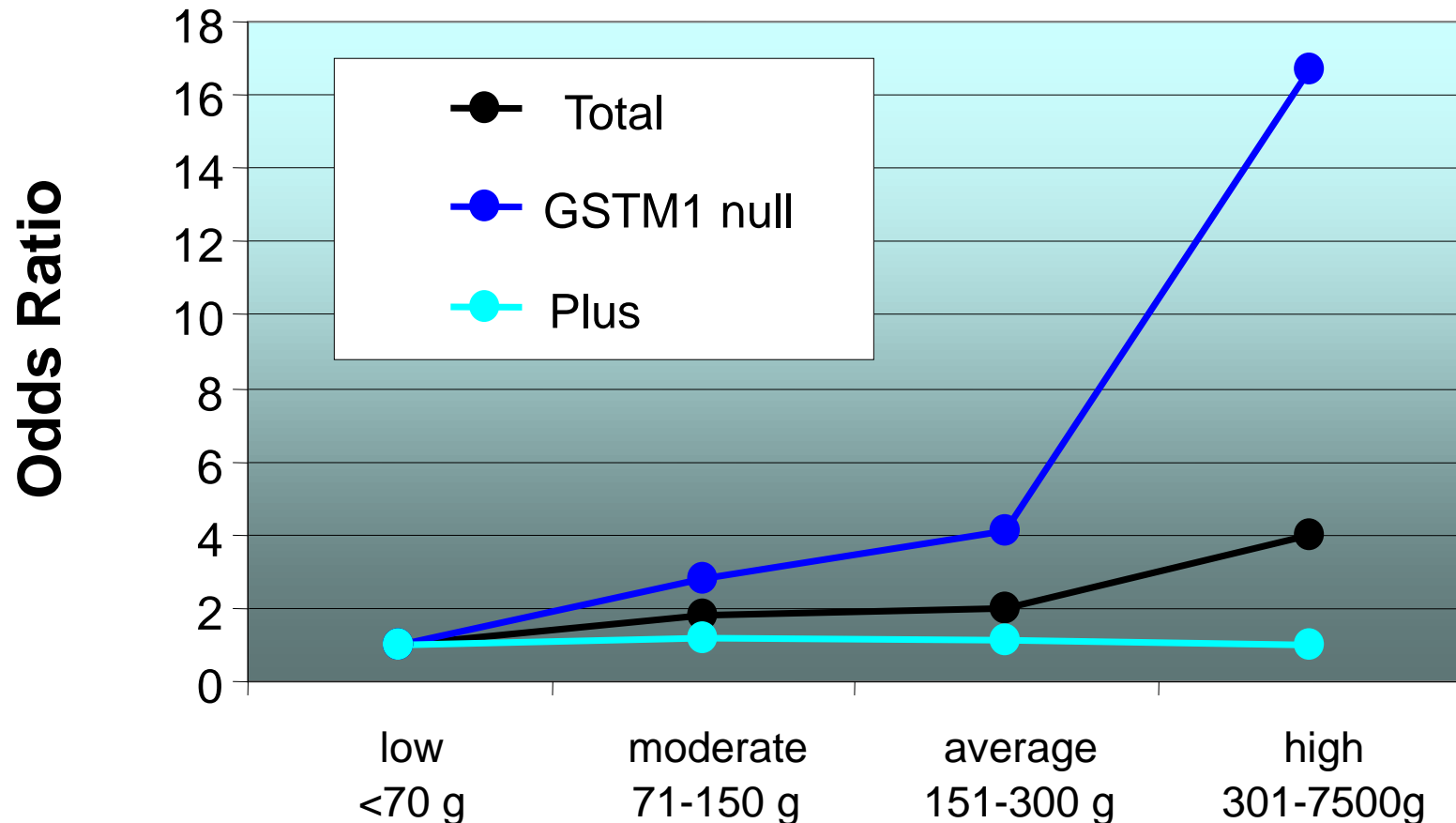
ontgifting



# Voorbeeld: GST-M1

GSTM1null:	homozygote (gedeeltelijke) deletie van het GST-M1 gene (chr 1p13.3) geen GST-mu activiteit 50% Kaukasiër en Aziaten 25% Afrikanen
GSTM1plus:	Tenminste 1 intact GST-M1 allel intact, 2 varianten *a en *b met vergelijkbare activiteit

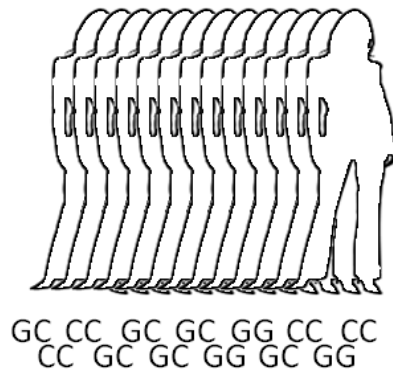
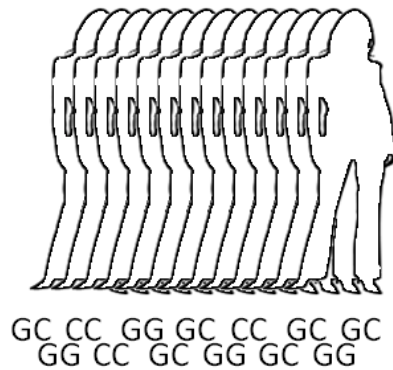
# Pinda-inneming, GST-M1 genotype, en risico op leverkanker in Soedan



# Single nucleotide polymorfisme

- 10 miljoen SNPs per individue
- Hoe weten we welke SNPs belangrijk zijn?
- Zijn er nog niet-ontdekte SNPs die belangrijk zijn voor het inschatten van risico's?

# Voorbeeld van een GWAS



SNP1

**Cases**

Count of G:  
2104 of 4000

Frequency of G:  
52.6%

**Controls**

Count of G:  
2676 of 6000

Frequency of G:  
44.6%

**P-value:**  
 $5.0 \cdot 10^{-15}$

SNP2

**Cases**

Count of G:  
1648 of 4000

Frequency of G:  
41.2%

**Controls**

Count of G:  
2532 of 6000

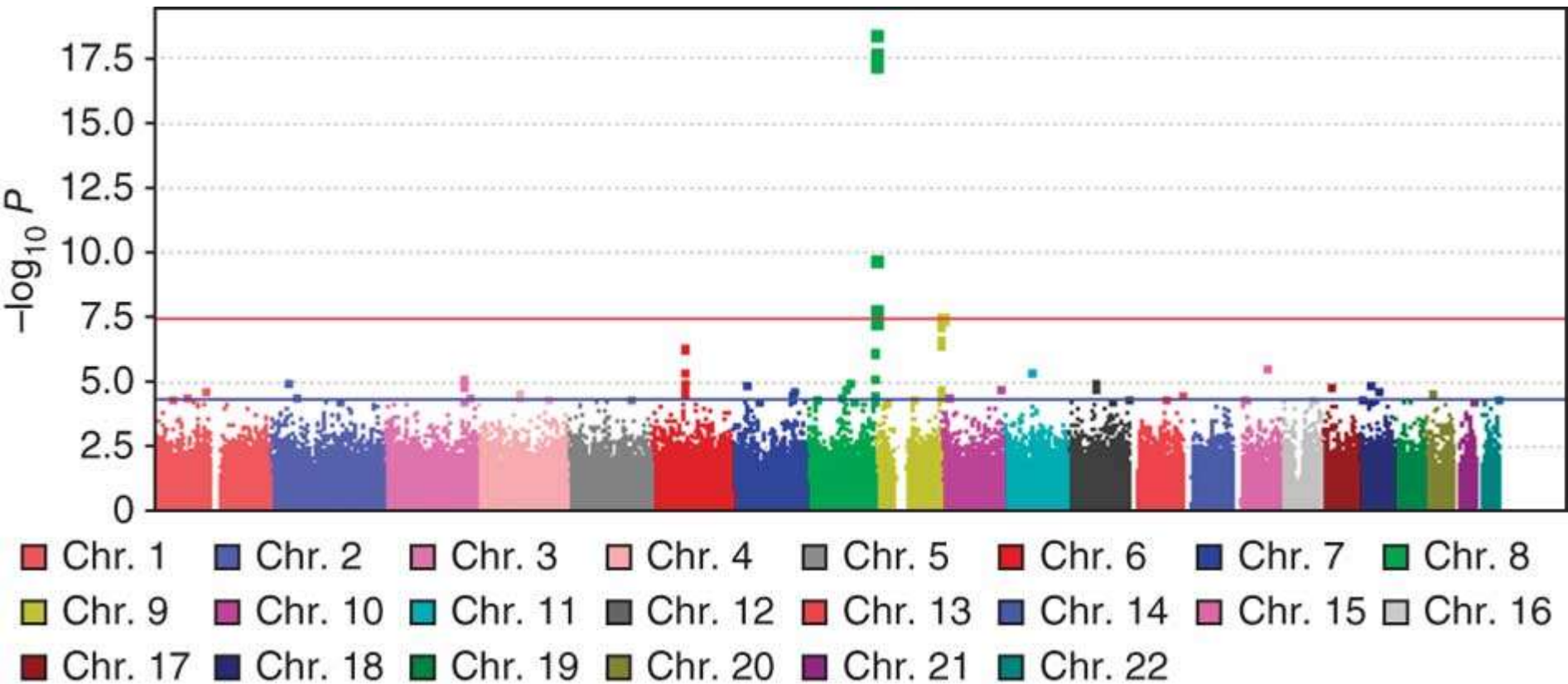
Frequency of G:  
42.2%

**P-value:**  
0.33

SNP...

*Repeat for all  
SNPs*

# Resultaten van een GWAS studie



# A Common Genetic Variant Is Associated with Adult and Childhood Obesity

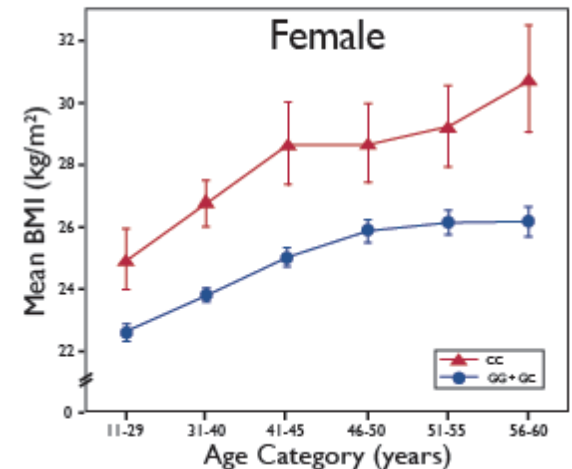
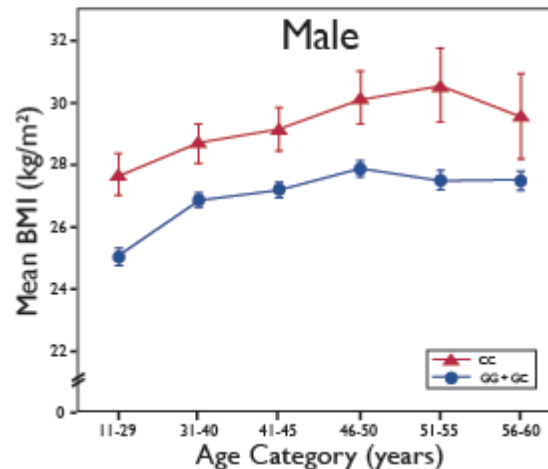
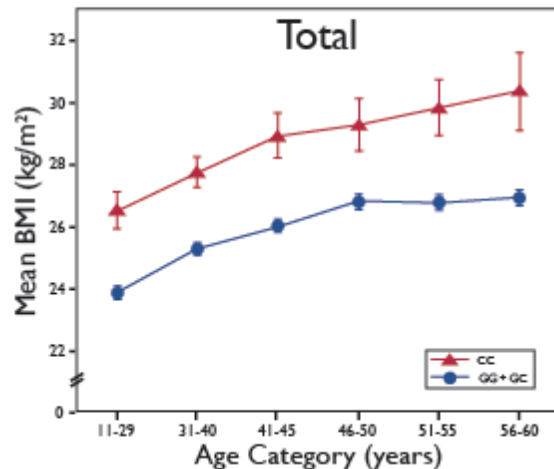
Alan Herbert,<sup>1\*</sup> Norman P. Gerry,<sup>1</sup> Matthew B. McQueen,<sup>2</sup> Iris M. Heid,<sup>3,4</sup> Arne Pfeufer,<sup>5,6</sup> Thomas Illig,<sup>3,4</sup> H.-Erich Wichmann,<sup>3,4,7</sup> Thomas Meitinger,<sup>5,6</sup> David Hunter,<sup>2,8,9</sup> Frank B. Hu,<sup>2,8,9</sup> Graham Colditz,<sup>8,9</sup> Anke Hinney,<sup>10</sup> Johannes Hebebrand,<sup>10</sup> Kerstin Koberwitz,<sup>6,10</sup> Xiaofeng Zhu,<sup>11</sup> Richard Cooper,<sup>11</sup> Kristin Ardlie,<sup>12</sup> Helen Lyon,<sup>13,14,15</sup> Joel N. Hirschhorn,<sup>13,14,15</sup> Nan M. Laird,<sup>16</sup> Marc E. Lenburg,<sup>1</sup> Christoph Lange,<sup>9,13</sup> Michael F. Christman<sup>1\*</sup>

Obesity is a heritable trait and a risk factor for many common diseases such as type 2 diabetes, heart disease, and hypertension. We used a dense whole-genome scan of DNA samples from the Framingham Heart Study participants to identify a common genetic variant near the *INSIG2* gene associated with obesity. We have replicated the finding in four separate samples composed of individuals of Western European ancestry, African Americans, and children. The obesity-predisposing genotype is present in 10% of individuals. Our study suggests that common genetic polymorphisms are important determinants of obesity.

[www.sciencemag.org](http://www.sciencemag.org) SCIENCE VOL 312 14 APRIL 2006



SNP rs7566605 is a significant predictor of BMI in larger Framingham sample set. Another analysis based on a larger sample of 923 Framingham Heart Study individuals, including those already tested, indicated that the SNP is a significant predictor of BMI. For all exams, rs7566605 CC homozygotes are about 1 BMI unit heavier than individuals with GC or GG genotypes ( $P$  value  $< 0.0001$ ), regardless of sex or age. CC homozygotes were also more likely to be obese than non-obese (for example, at exam 5, Odds Ratio (OR) = 1.33, 95% Confidence Interval (CI) (1.20-1.48)).





## The *INSIG2* rs7566605 polymorphism is not associated with body mass index and breast cancer risk

Daniele Campa<sup>1</sup>, Anika Hüsing<sup>1</sup>, James D McKay<sup>2</sup>, Olga Sinilnikova<sup>3</sup>, Ulla Vogel<sup>4</sup>, Anne Tjønneland<sup>5</sup>, Kim Overvad<sup>6</sup>, Jakob Stegger<sup>7</sup>, Françoise Clavel-Chapelon<sup>8</sup>, Nathalie Chabbert-Buffet<sup>8</sup>, Guy Fagherazzi<sup>8</sup>, Antonia Trichopoulou<sup>9,10</sup>, Dimosthenis Zylis<sup>9</sup>, Erifili Oustoglou<sup>10</sup>, Sabine Rohrmann<sup>1</sup>, Birgit Teucher<sup>1</sup>, Eva Fisher<sup>11</sup>, Heiner Boeing<sup>11</sup>, Giovanna Masala<sup>12</sup>, Vittorio Krogh<sup>13</sup>, Carlotta Sacerdote<sup>14</sup>, Salvatore Panico<sup>15</sup>, Rosario Tumino<sup>16</sup>, N Charlotte Onland-Moret<sup>17</sup>, Carla H van Gils<sup>17</sup>, H Bas Bueno-de-Mesquita<sup>18</sup>, Eiliv Lund<sup>19</sup>, María Dolores Chirlaque<sup>20,26</sup>, Núria Sala<sup>21</sup>, José Ramon Quirós<sup>22</sup>, Eva Ardanaz<sup>23</sup>, Pilar Amiano<sup>24,26</sup>, Esther Molina-Montes<sup>25,26</sup>, Göran Hallmans<sup>27</sup>, Per Lenner<sup>27</sup>, Ruth C Travis<sup>28</sup>, Timothy J Key<sup>28</sup>, Nick Wareham<sup>29</sup>, Kay-Tee Khaw<sup>29</sup>, Sabina Rinaldi<sup>2</sup>, Nadia Slimani<sup>2</sup>, Veronique Chajès<sup>2</sup>, Afshan Siddiq<sup>30</sup>, Elio Riboli<sup>30</sup>, Rudolf Kaaks<sup>1</sup>, Federico Canzian<sup>1\*</sup>

### Abstract

**Background:** The single nucleotide polymorphism rs7566605, located in the promoter of the *INSIG2* gene, has been the subject of a strong scientific effort aimed to elucidate its possible association with body mass index (BMI). The first report showing that rs7566605 could be associated with body fatness was a genome-wide association study (GWAS) which used BMI as the primary phenotype. Many follow-up studies sought to validate the association of rs7566605 with various markers of obesity, with several publications reporting inconsistent findings. BMI is considered to be one of the measures of choice to evaluate body fatness and there is evidence that body fatness is related with an increased risk of breast cancer (BC).

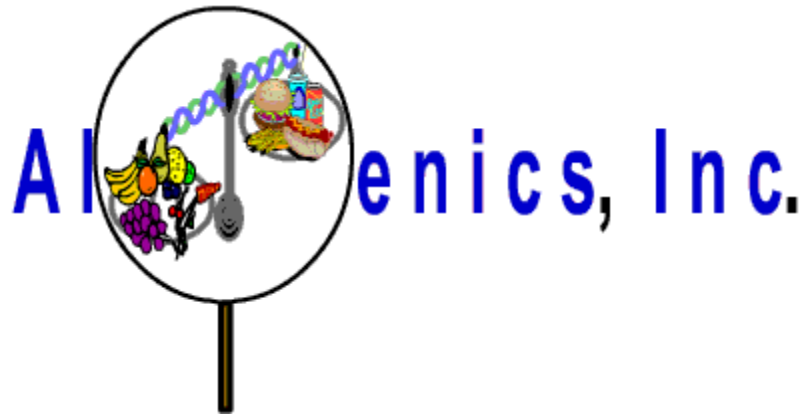
**Methods:** we tested in a large-scale association study (3,973 women, including 1,269 invasive BC cases and 2,194 controls), nested within the EPIC cohort, the involvement of rs7566605 as predictor of BMI and BC risk.

**Results and Conclusions:** In this study we were not able to find any statistically significant association between this SNP and BMI, nor did we find any significant association between the SNP and an increased risk of breast cancer overall and by subgroups of age, or menopausal status.

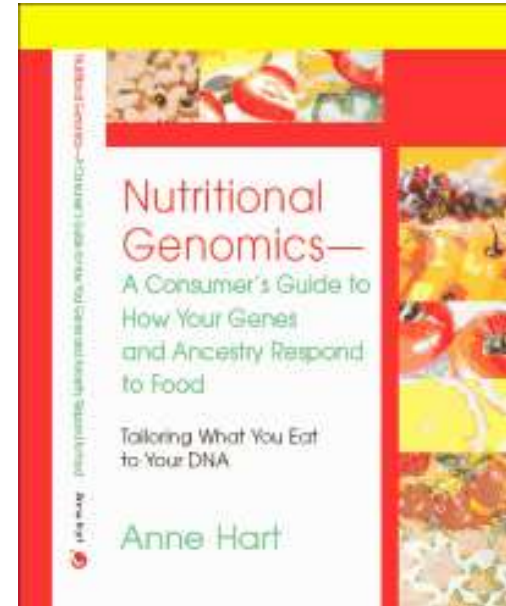
# Beperkingen van GWAS

- Grote cohorten nodig
- Bijdrage individuele SNPs is klein
- Reproduceerbaarheid is een probleem

# Commerciële interesse: DTC genetische tests



“Eat right for your genotype”



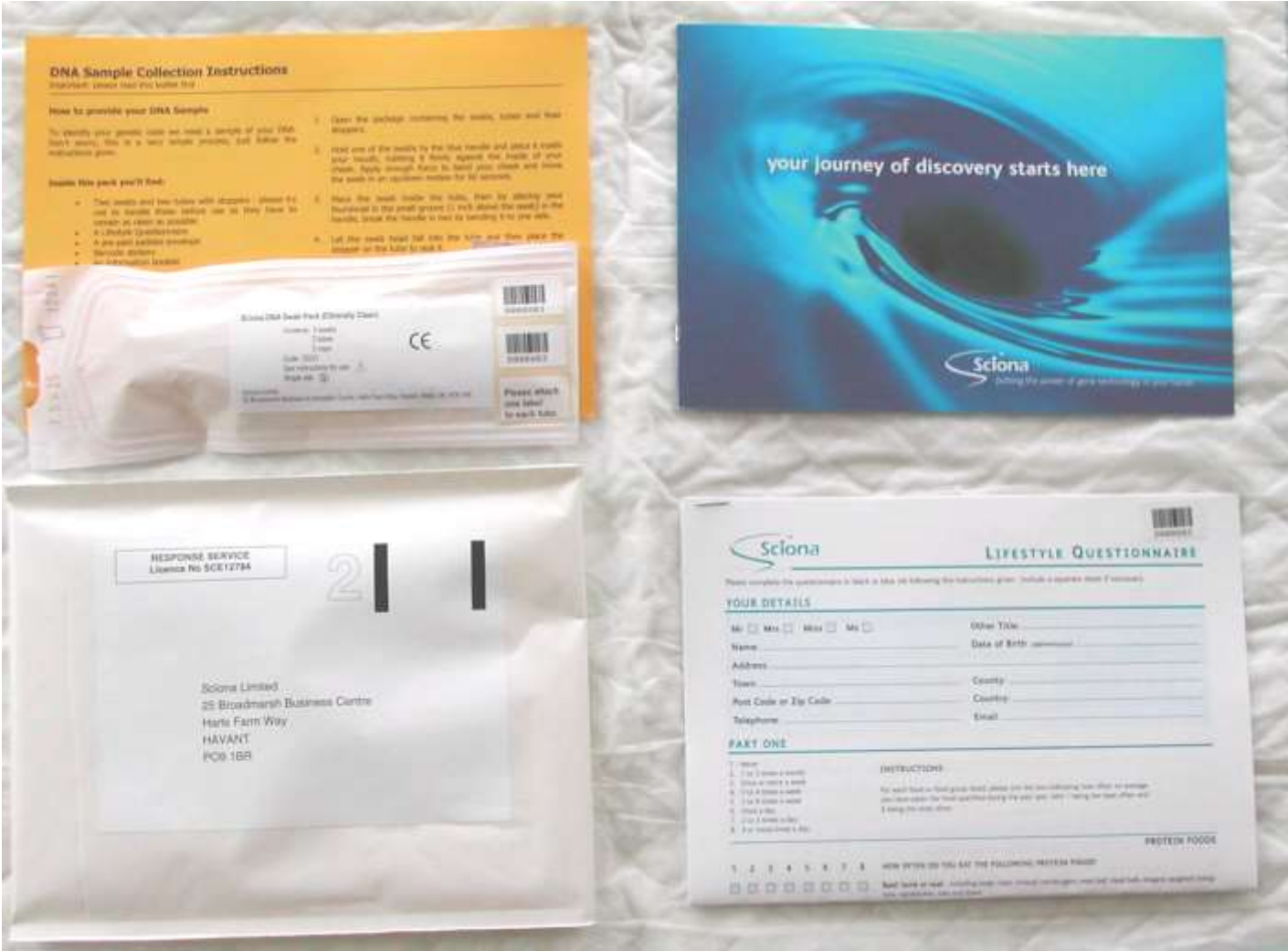
“First it was smart drugs. Now it's smart diets.”

# Sciona™ Optimal health through genetics™



**Sciona** provides personalized health and nutrition recommendations based on an individual's diet, lifestyle and unique genetic profile. The company has created a powerful set of tools enabling consumers and consumer product companies to harness the scientific information derived from the Human Genome Project.

# Sciona





## Learn From Your DNA

With a simple saliva sample we'll help you gain insight into your traits, from baldness to muscle performance. Discover risk factors for 95 diseases. Know your predicted response to drugs, from blood thinners to coffee. And uncover your ancestral origins.

Plus, get alerts as new discoveries are made about your DNA!\*

\$199  
Was \$499

Our New Low Price For All!  
\* Requires a Personal Genome Service subscription at \$5/month.



Order Now »



### Your Health

- Discover disease risk factors
- Screen for carrier status
- Know your predicted response to drugs



### Your Ancestry

- Trace your ancestral lineage
- Find and connect with family members
- Uncover your heritage



You'll also get exclusive access to participate in groundbreaking genetic research.



Find a disease or trait that we cover

News and Press

Additional Learning and Resources

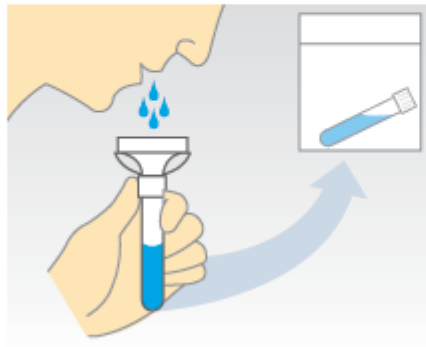
# Personal Genome Service™

Get to know your DNA. All it takes is a little bit of spit.

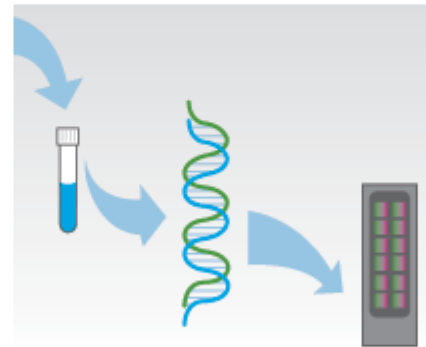
Here's what you do:



1. Order a kit from our [online store](#).



2. [Register your kit](#), spit into the tube, and send it to the lab.



3. Our CLIA-certified lab analyzes your DNA in 6-8 weeks.



4. [Log in](#) and start exploring your genome.

## Take a more active role in managing your health

Knowing how your genes may impact your health can help you plan for the future and personalize your healthcare with your doctor.

[Order Now »](#)

23andMe estimates your genetic chances of getting  
**Type 2 Diabetes**



\*This result based on our calculations for males with European ancestry



### Plan for the future

Find out if your child will be at risk for 44 inherited conditions and learn about steps you can take.  
[about carrier status](#)



### Be on the lookout now

Knowing your health risks will help you and your doctor figure out health areas to keep an eye on.  
[about disease risks](#)



### Plan with your doctor

Personalize your healthcare by knowing in advance how you will respond to certain medications like Warfarin.  
[about drug response](#)



## Health Risks (122) ?

<b>↑ ELEVATED RISKS</b>	YOUR RISK	AVERAGE RISK
Type 2 Diabetes	36.9%	25.7%
Atrial Fibrillation	33.9%	27.2%
Prostate Cancer ♂	22.4%	17.8%
Restless Legs Syndrome	2.5%	2.0%
Ulcerative Colitis	1.1%	0.8%

[See all 122 risk reports...](#)

## Traits (60) ?

REPORT	RESULT
Alcohol Flush Reaction	Does Not Flush
Bitter Taste Perception	Unlikely to Taste
Earwax Type	Wet
Eye Color	Likely Brown
Hair Curl ✖	Slightly Curlier Hair on Average

[See all 60 traits...](#)

## Inherited Conditions (53) ?

REPORT	RESULT
Hemochromatosis (HFE-related)	Variant Present
Phenylketonuria	Variant Absent
Familial Dysautonomia	Variant Absent
Canavan Disease	Variant Absent
Familial Hyperinsulinism (ABCC8-related)	Variant Absent
Primary Hyperoxaluria Type 2 (PH2)	Variant Absent
Sjögren-Larsson Syndrome	Variant Absent
Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1 (RCDP1)	Variant Absent

[See all 53 carrier status...](#)

## Drug Response (25) ?

REPORT	RESULT
Proton Pump Inhibitor (PPI) Metabolism	Intermediate
Response to Hepatitis C Treatment	Reduced
Clopidogrel (Plavix®) Efficacy	Reduced
Warfarin (Coumadin®) Sensitivity	Typical
Fluorouracil Toxicity	Typical

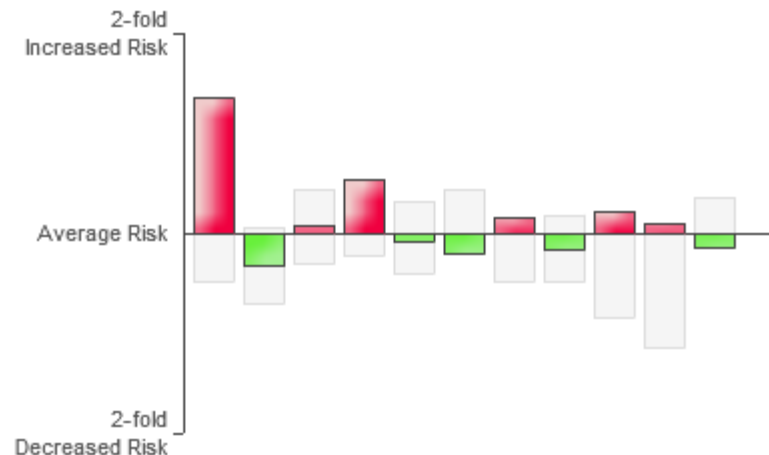
[See all 25 drug response...](#)

# Type 2 diabetes

## Genes vs. Environment

The heritability of type 2 diabetes is estimated to be 26%. This means that environmental factors contribute more to differences in risk for this condition than genetic factors. Genetic factors that play a role in type 2 diabetes include both unknown factors and known factors such as the SNPs we describe here. Environmental factors include obesity, gestational diabetes, giving birth to at least one baby weighing nine pounds or more, high blood pressure, abnormal cholesterol levels, physical inactivity, polycystic ovarian syndrome, other clinical conditions associated with insulin resistance, a history of impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose, and a history of cardiovascular disease. ([sources](#))

26 %  
Attributable to  
Genetics



# Nutrigenetica: belemmeringen

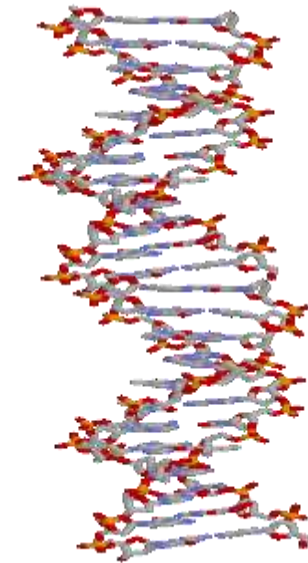
- Technische beperkingen
- Mate waarin een verschil gemaakt kan worden tussen aanbevolen diëten
- Praktische toepasbaarheid

# Nutrigenetica: samenvatting

- Relatie tussen genetische variatie in voeding is multi-gen en complex
- SNPs zijn relatief makkelijk te meten, maar interpretatie op het niveau van een individu is moeilijk

# Nutritionele genomica (moleculaire voeding)

= onderzoekt de effecten van voeding op de activiteit van het genoom



# Nutritionele genomica (moleculaire voeding)

= onderzoekt de effecten van voeding op de activiteit van het genoom (brede definitie)

= de wetenschap die de onderliggende, moleculaire werkingsmechanismen van voeding onderzoekt in relatie tot ziekte en gezondheid (specifiekere definitie)

# Voorbeeld: relatie voedingsvet en gezondheid



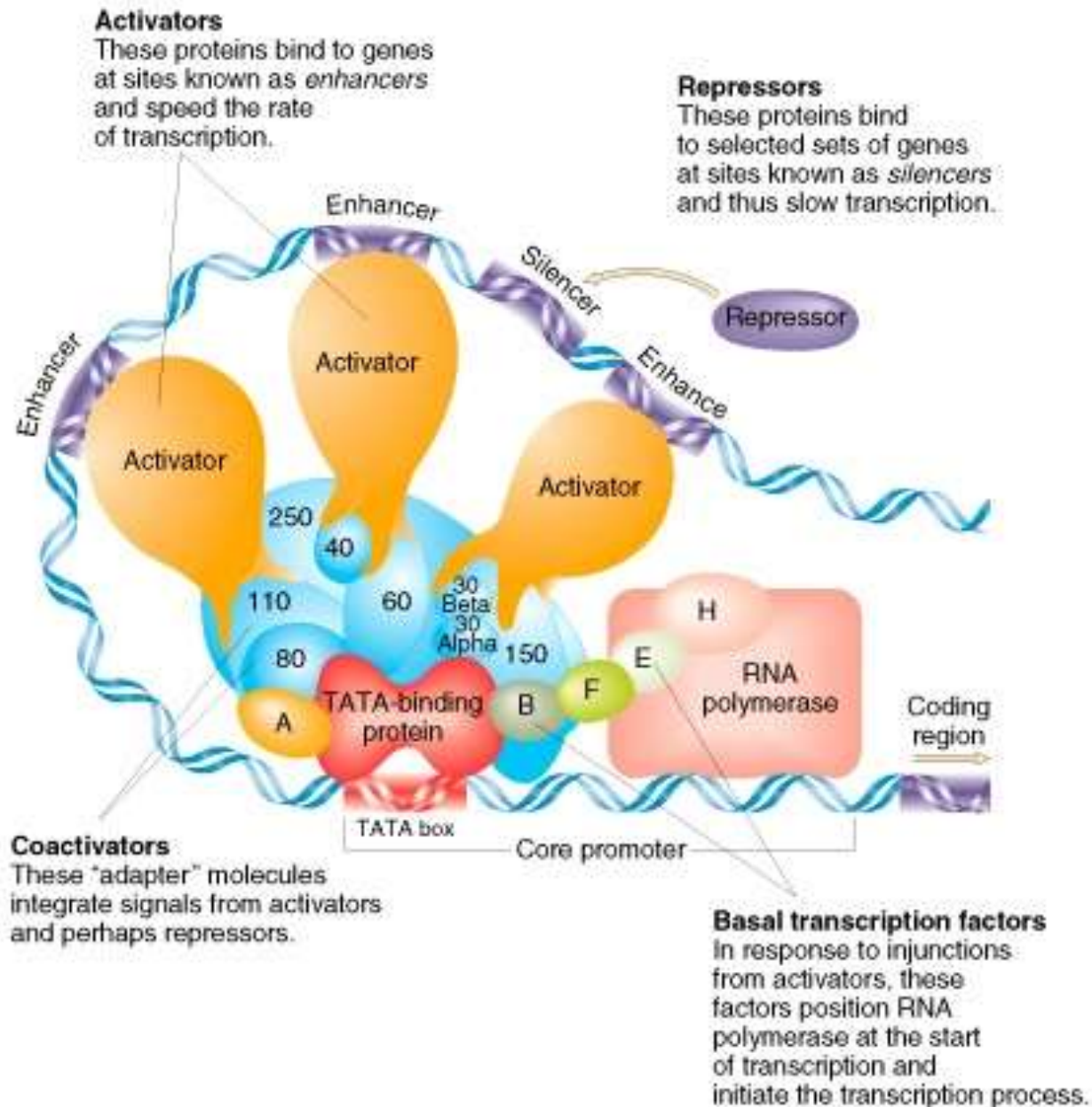
# Effecten vetzuren op de activiteit van het genoom

Vetzuren in de voeding zijn geassocieerd met een groot aantal positieve en negatieve effecten op de gezondheid, afhankelijk van de het type vetzuur (lengte, verzadiging)

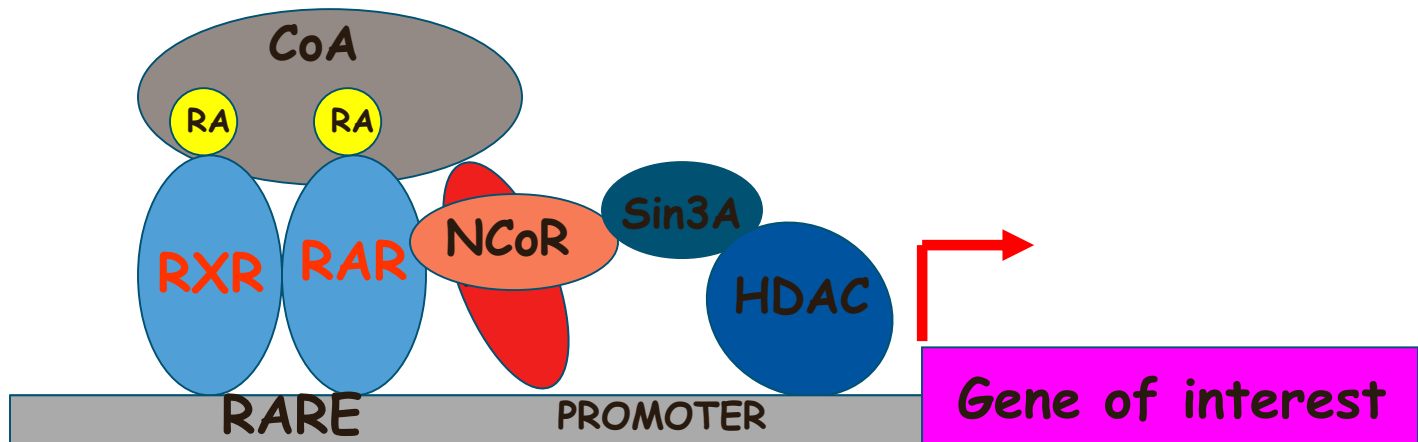
Het doel van deze studie was om te achterhalen welke genen en metabole routes aangezet worden door vetzuren, en welke mechansime(n) hier ten grondslag aan lagen



# Promoters, enhancers, silencers etc.



# Activatie van genexpressie door vitamine A



# Nutriënt 'sensors'

Nutrient	Compound	Transcription factor
<b>Macronutrients</b>		
Fats	Fatty acids Cholesterol	PPARs, SREBPs, LXR, HNF4, ChREBP SREBPs, LXRs, FXR
Carbohydrates	Glucose	USFs, SREBPs, ChREBP
Proteins	Amino acids	C/EBPs
<b>Micronutrients</b>		
Vitamins	Vitamin A Vitamin D Vitamin E	RAR, RXR VDR PXR
Minerals	Calcium Iron Zinc	Calcineurin/NF-ATs IRP1, IRP2 MTF1
<b>Other food components</b>		
	Flavonoids Xenobiotics	ER, NFκB, AP1 CAR, PXR

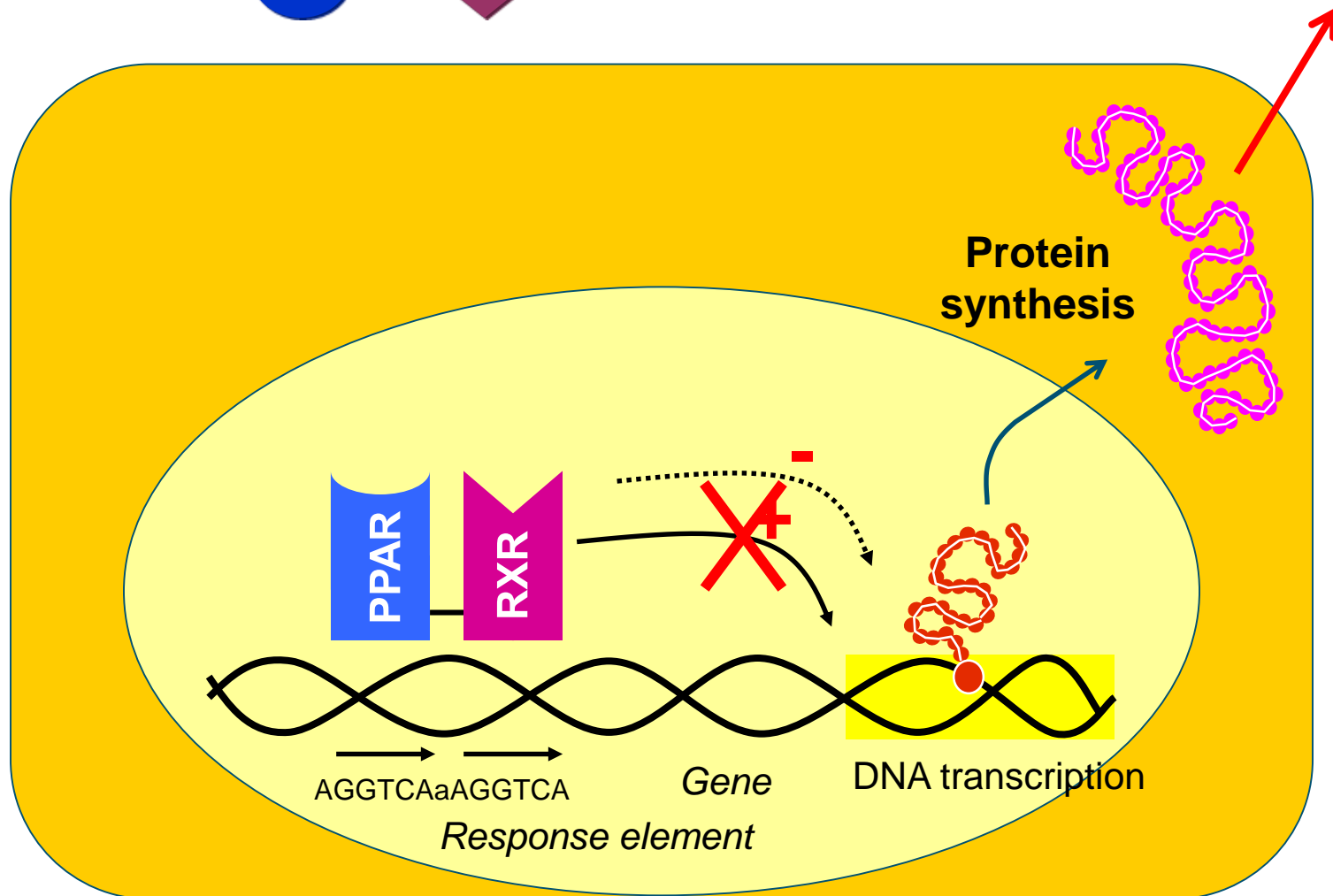
# Vetzuur 'sensing'

vetzuren

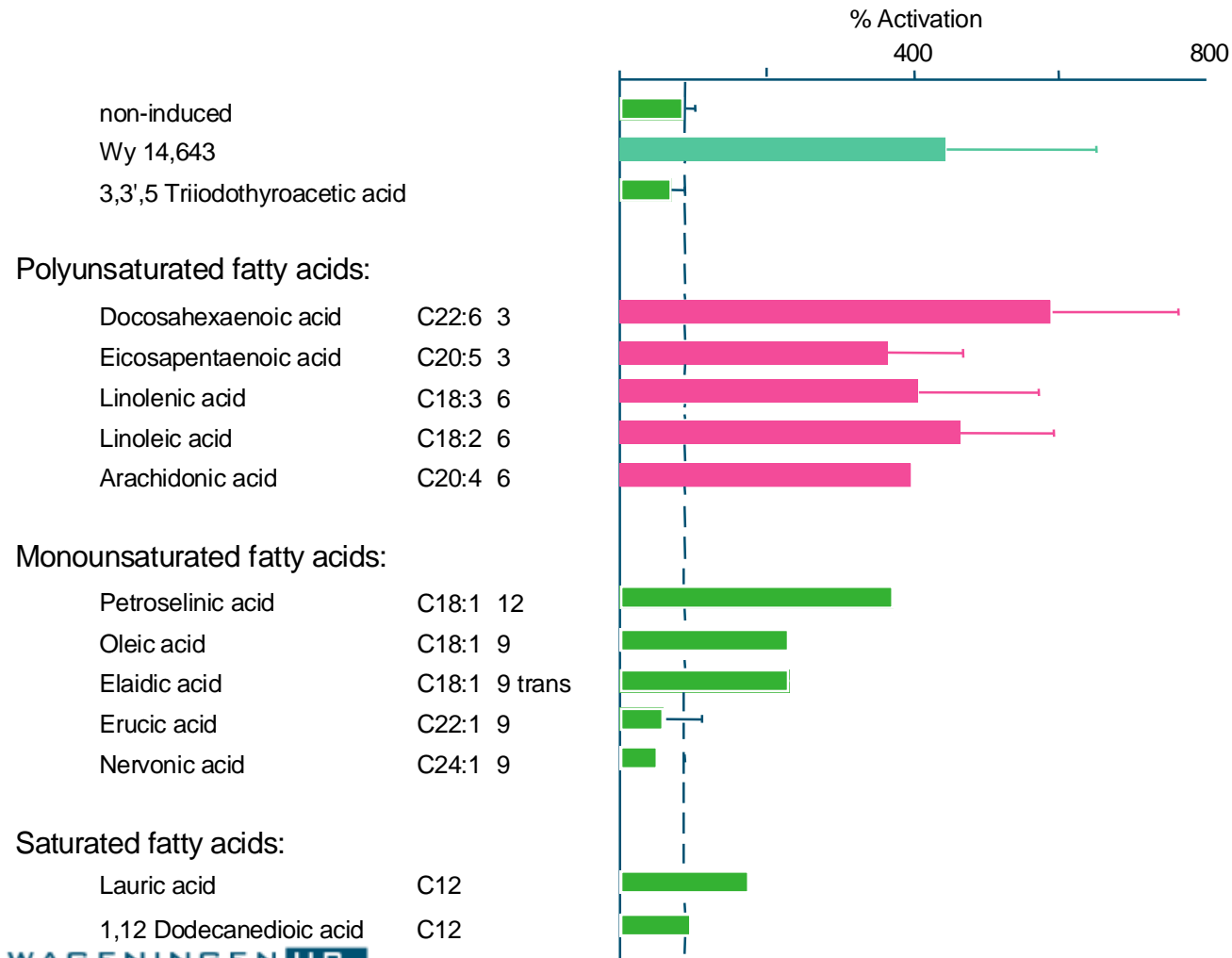


9 cis-retinine zuur

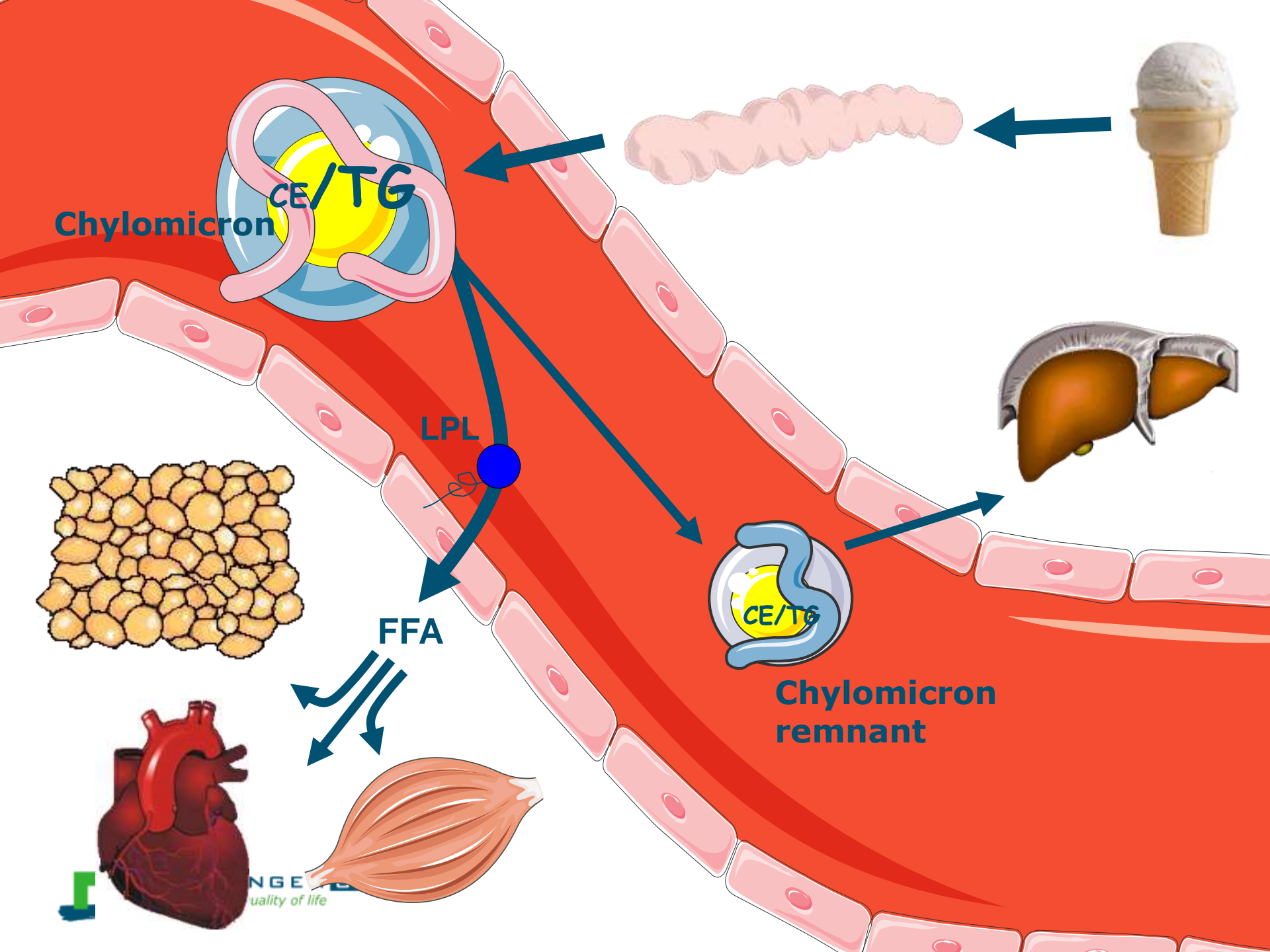
Functie



# Vetzuren activeren de sensor PPAR $\alpha$



Adapted from: Keller et al. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1993;90:2160-2164



**Chylomicron**

**CE/TG**

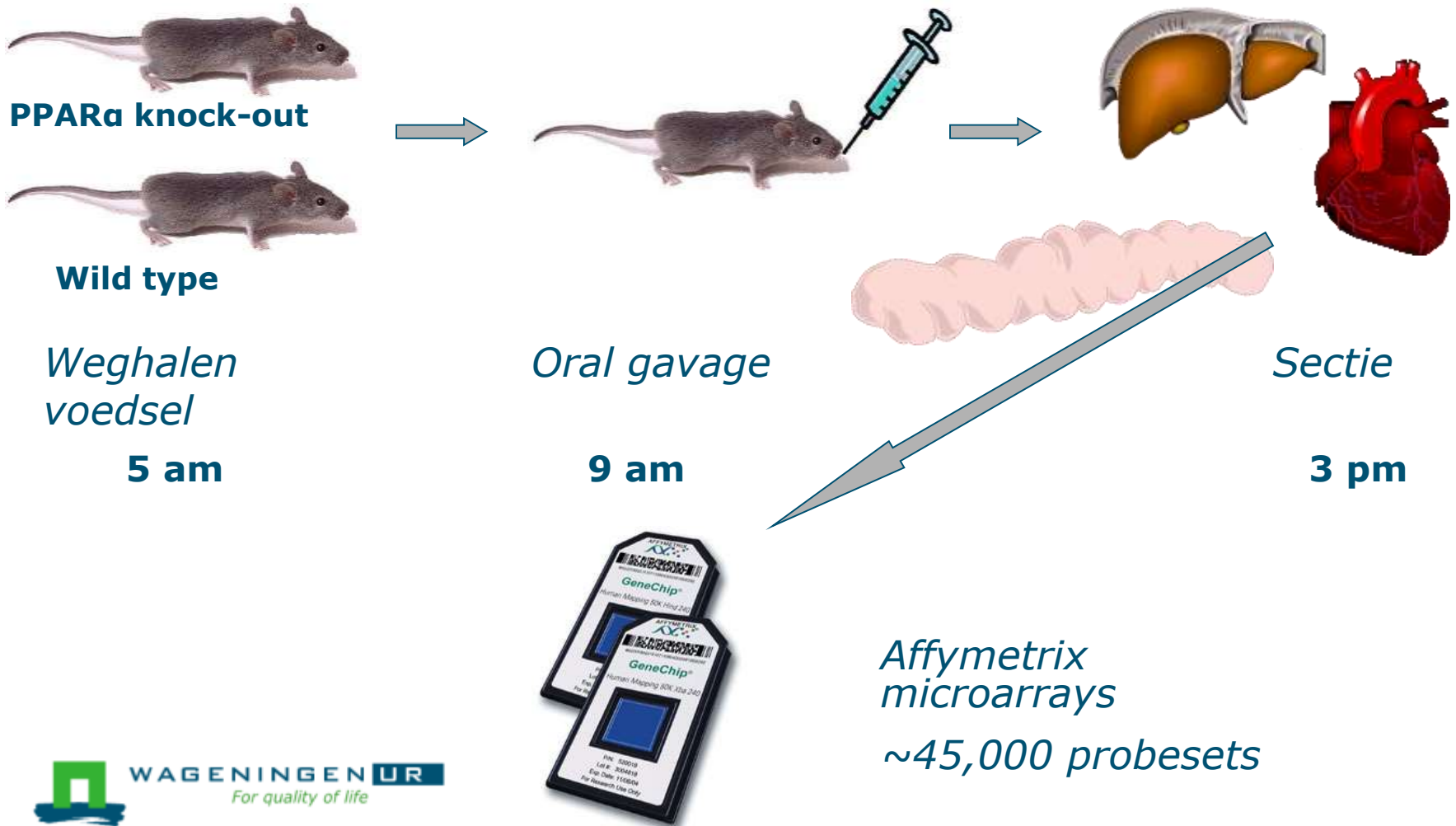
**LPL**

**FFA**

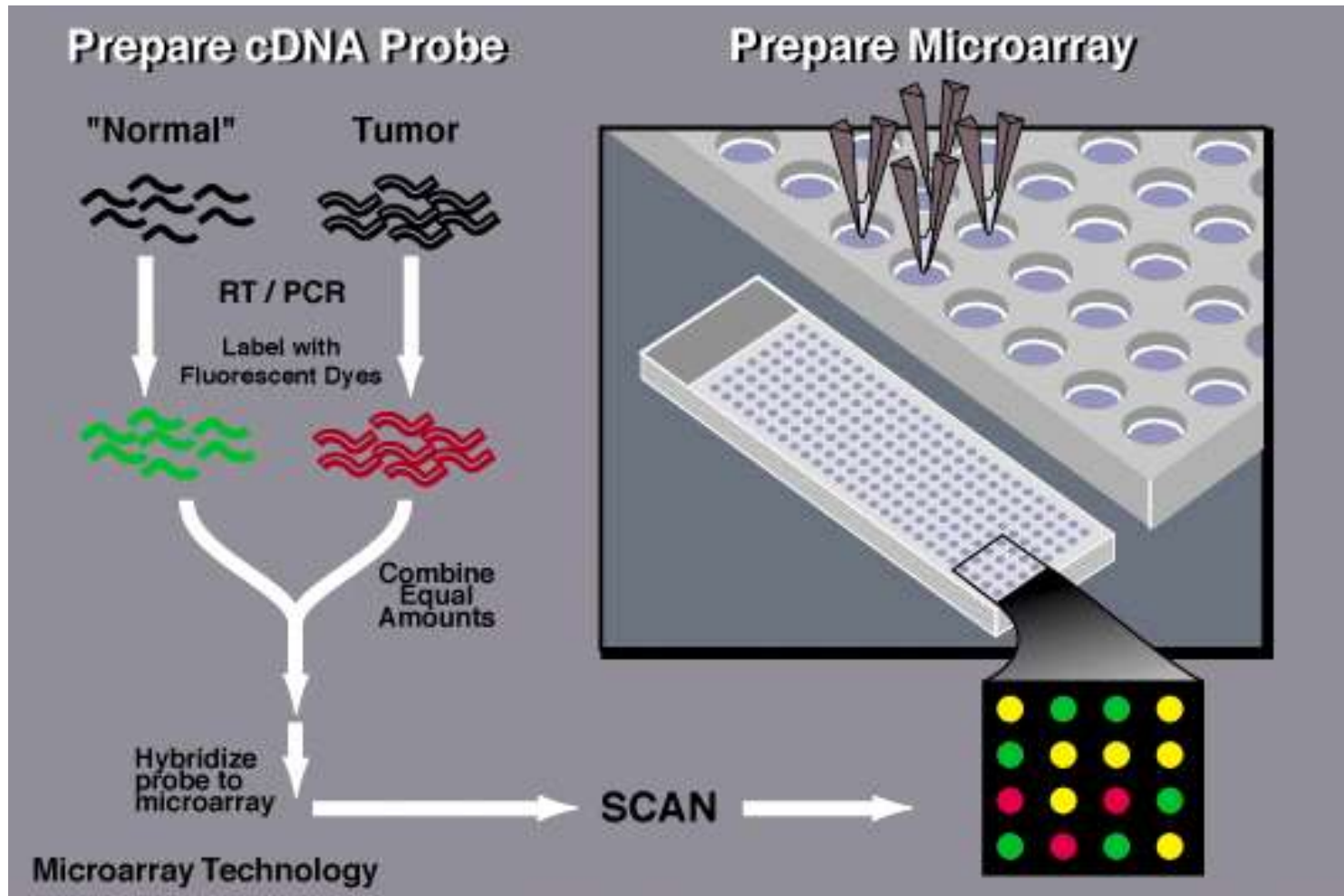
**CE/TG**

**Chylomicron remnant**

# De rol van PPAR $\alpha$ in het activeren van genen door vetzuren



# DNA microarray



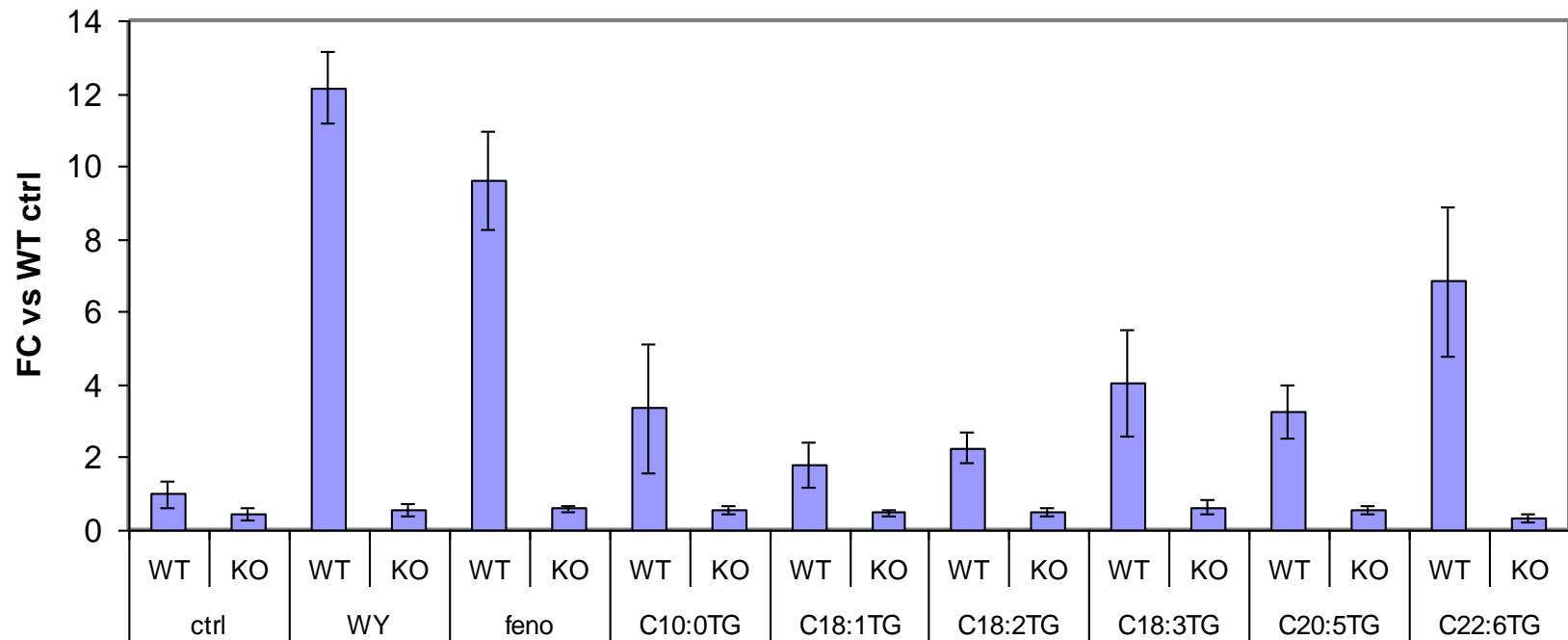


# Opzet studie

<b><u>PPAR<math>\alpha</math> -/-</u></b>	<b><u>Wild type</u></b>
Control (CMC)	Control (CMC)
WY14643	WY14643
Fenofibrate	Fenofibrate
C10:0	C10:0
C18:1	C18:1
C18:2	C18:2
C18:3	C18:3
C20:5	C20:5
C22:6	C22:6

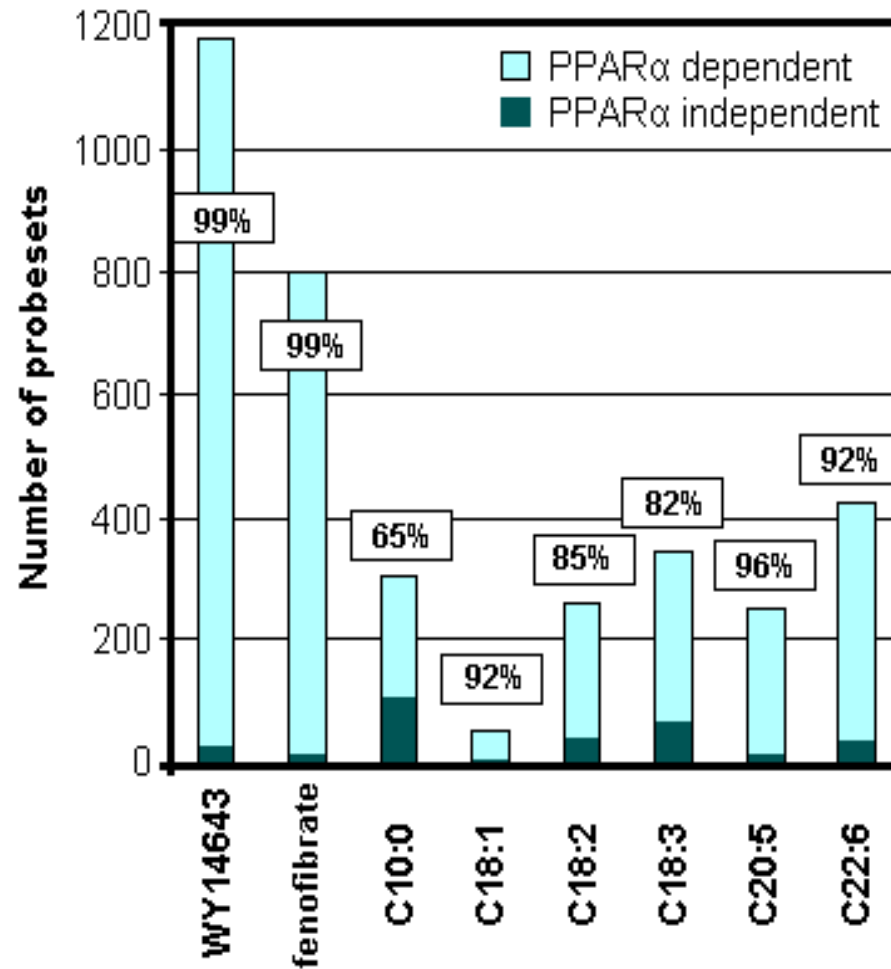
# Vetzuren activeren genen via PPAR $\alpha$

## CYP4A10



# PPAR $\alpha$ is nodig voor activatie van genen door vetzuren

A



# Conclusie

Activatie van genexpressie door vetzuren in de lever wordt bijna volledig gecontroleerd door de sensor PPAR $\alpha$ .

Er bestaat een duidelijke rangorde tussen de vetzuren v.w.b. het aantal gereguleerde genen, waarbij met name docosahexaenoic acid (DHA; 22:6) een erg potente activator is.

# Vertaling: relevantie voor mens?



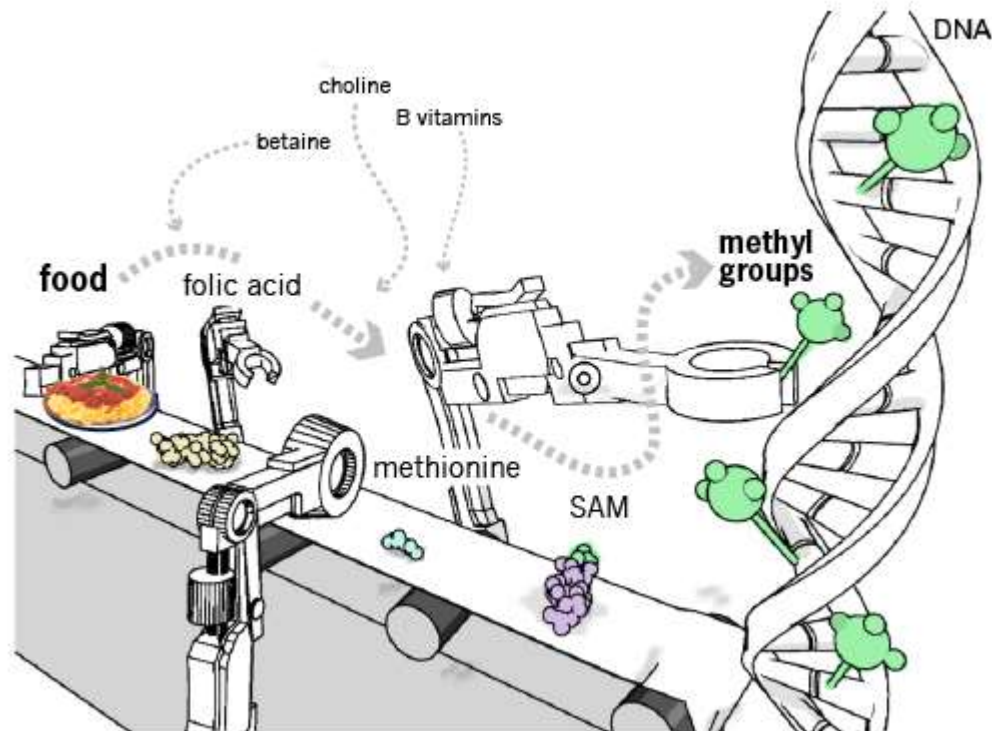


# Nutritionele genomica: samenvatting

- Vergroot inzicht hoe voeding op moleculair niveau werkt
- Laat zien wat er fout gaat tijdens de ontwikkeling van metabole ziekten
- Kan gebruikt worden om gevoeliger de voedingsstatus van een individu te meten
- Maakt identificatie van nieuwe, vroege biomerkers voor ziekte mogelijk.

# Nutritionele epigenetica

= onderzoekt de rol die voeding heeft in het controleren van epigenetische processen en hun overerving





# Nutritionele epigenetica

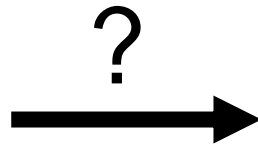
= onderzoekt de rol die voeding heeft in het controleren van epigenetische processen en hun overerving (brede definitie)

= de wetenschap die de rol van voeding onderzoekt op het 'finetunen' van de activiteit van genen in relatie tot ziekte en gezondheid (specifiekere definitie)

# Wat is epigenetica?

- “Erfelijk” veranderingen in DNA activiteit, maar niet direct gecodeerd in het DNA

# Epigenetica is belangrijk voor embryogenese en ontwikkeling



Resultaten van de eerste gekloneerde kat is een mooi voorbeeld van de impact van epigenetica

# Epigenetica is belangrijk voor embryogenese en ontwikkeling

Een genoom, meerdere epigenomen



Rainbow, a tri-color (orange / black / white) tortoiseshell female



Shown here at 7 weeks, cc [for "carbon copy" or "copy cat"]

# Anekdotisch bewijs in mensen



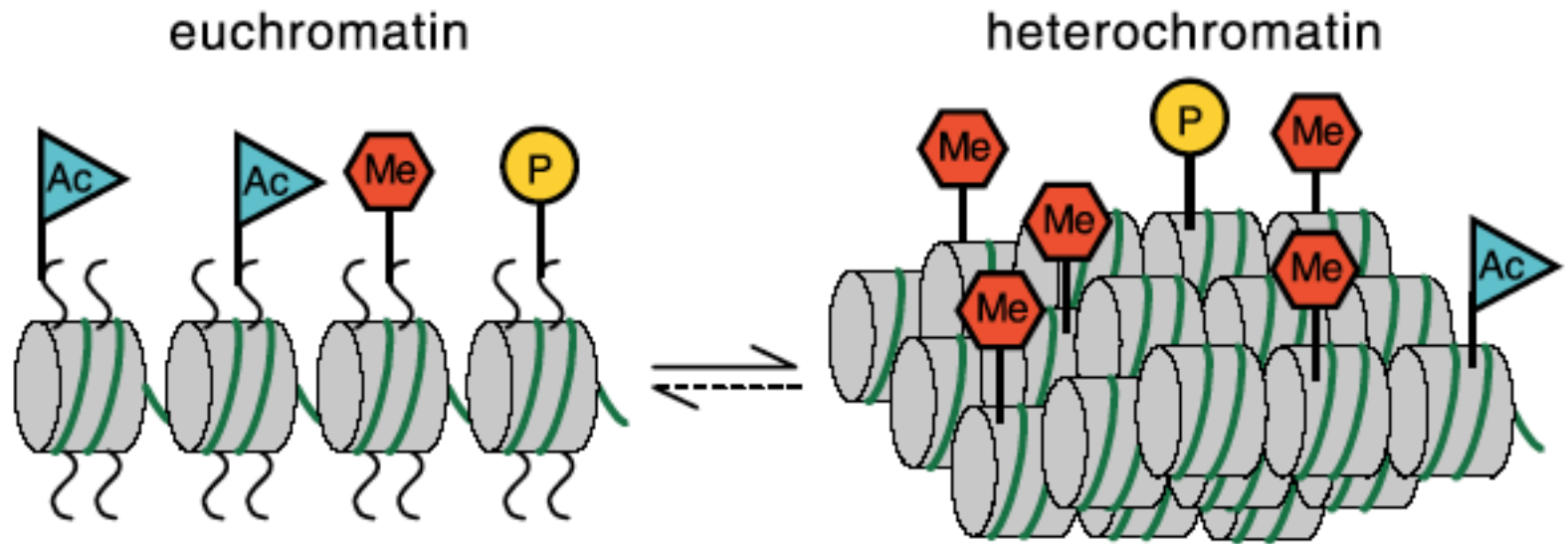
Dr Evil's clone  
Mini-me

Dr Evil

# Hoe werkt epigenetica?

- Modificatie van histone eiwitten en DNA

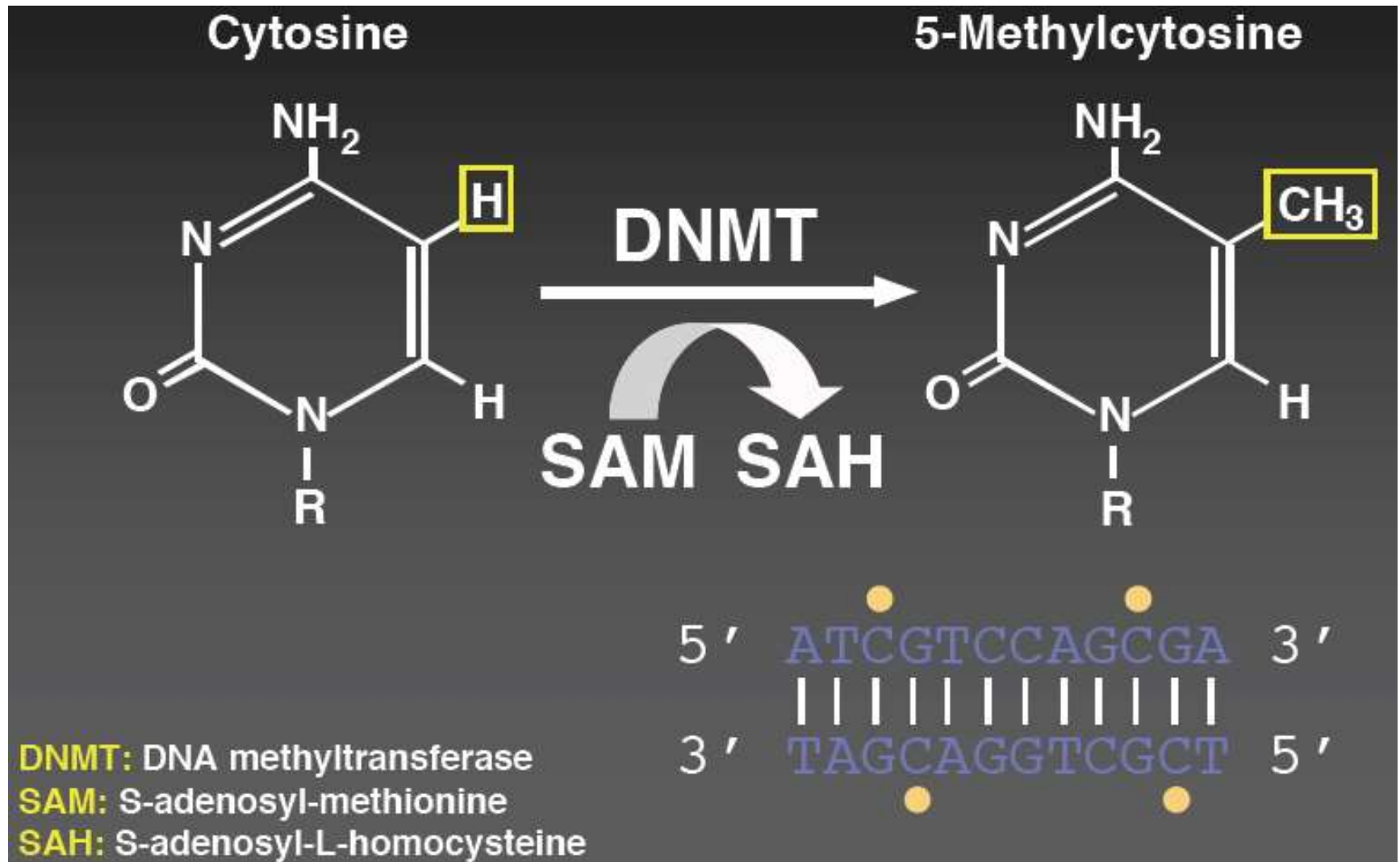
# Histone modificaties



*Open, "aktief" DNA*

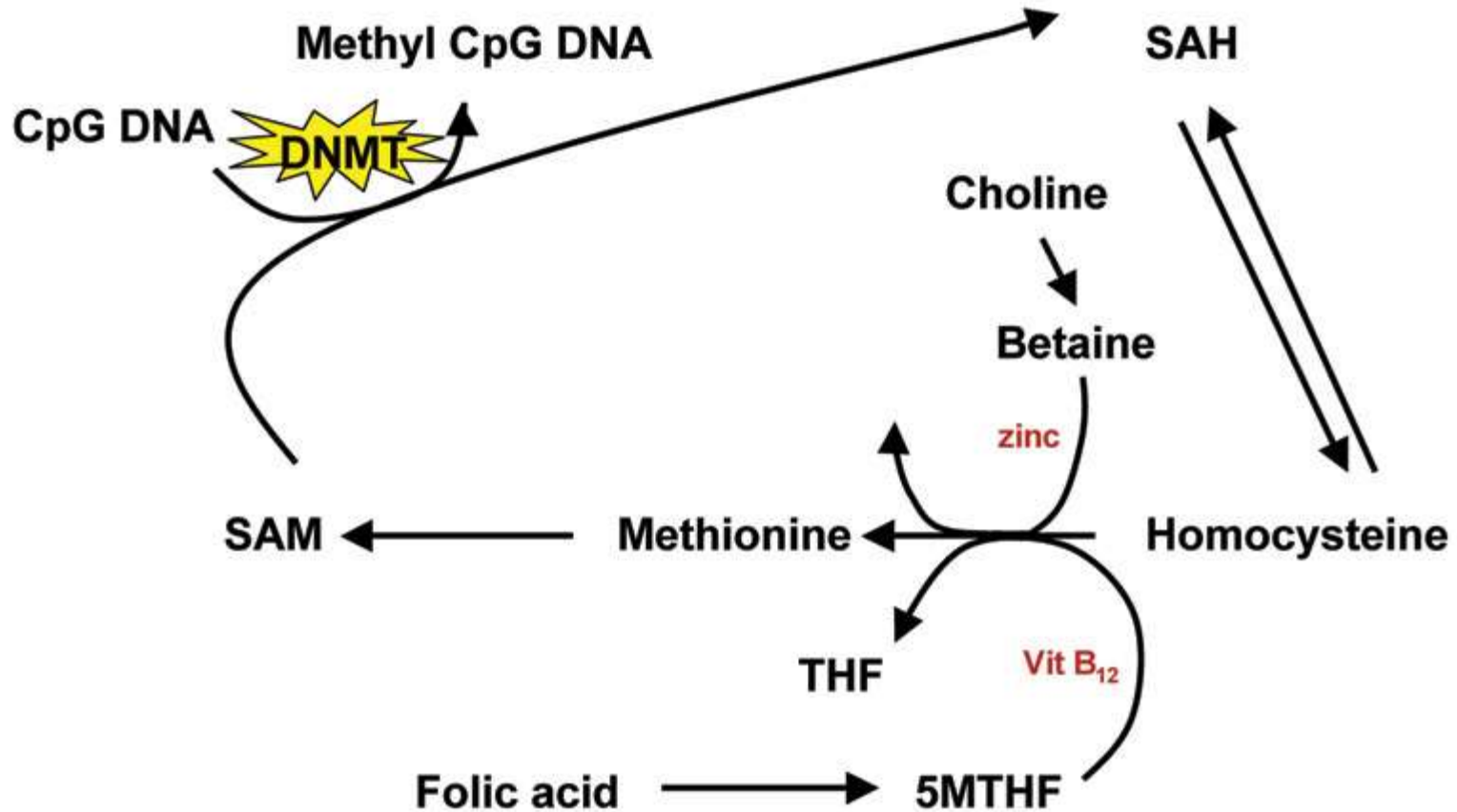
*Gesloten, "minder aktief" DNA*

# DNA modificatie: methylering cytosine





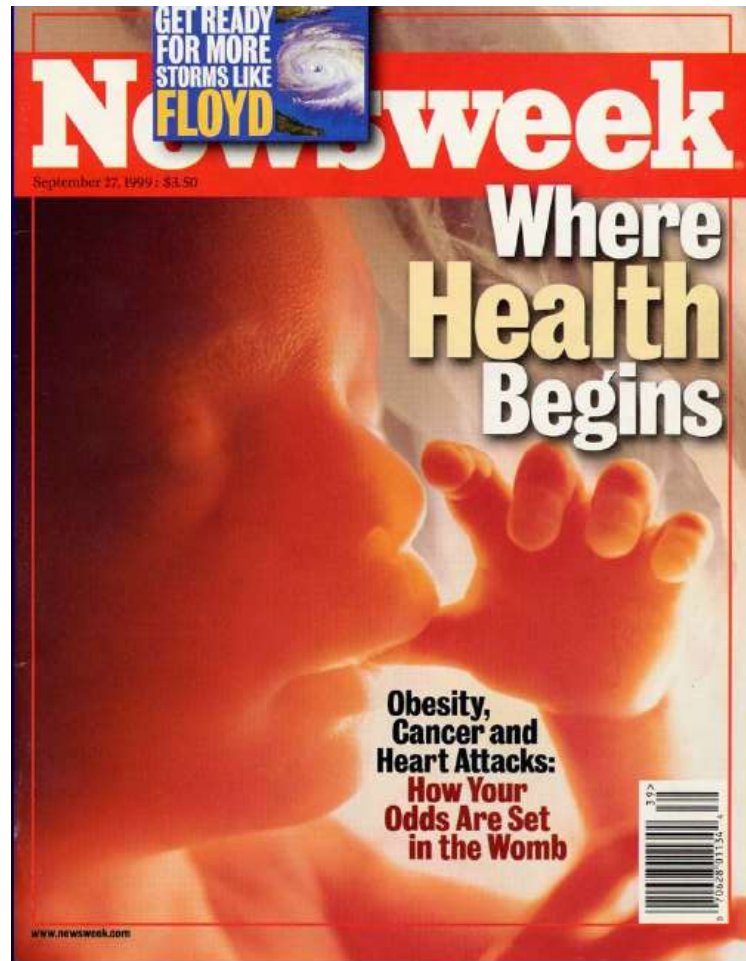
# Voeding is een belangrijke bron van (co)factoren nodig voor methylering



# DNA methylering en ziekten

- Kanker
- Diverse imprintingsziekten (bv. Praeder-Willi Syndroom)
- Fragiel X-syndroom
- Tijdelijke neonatale diabetes
- ....

# Barker's Hypothesis: chronische ziekten op latere leeftijd hebben foetale oorsprong

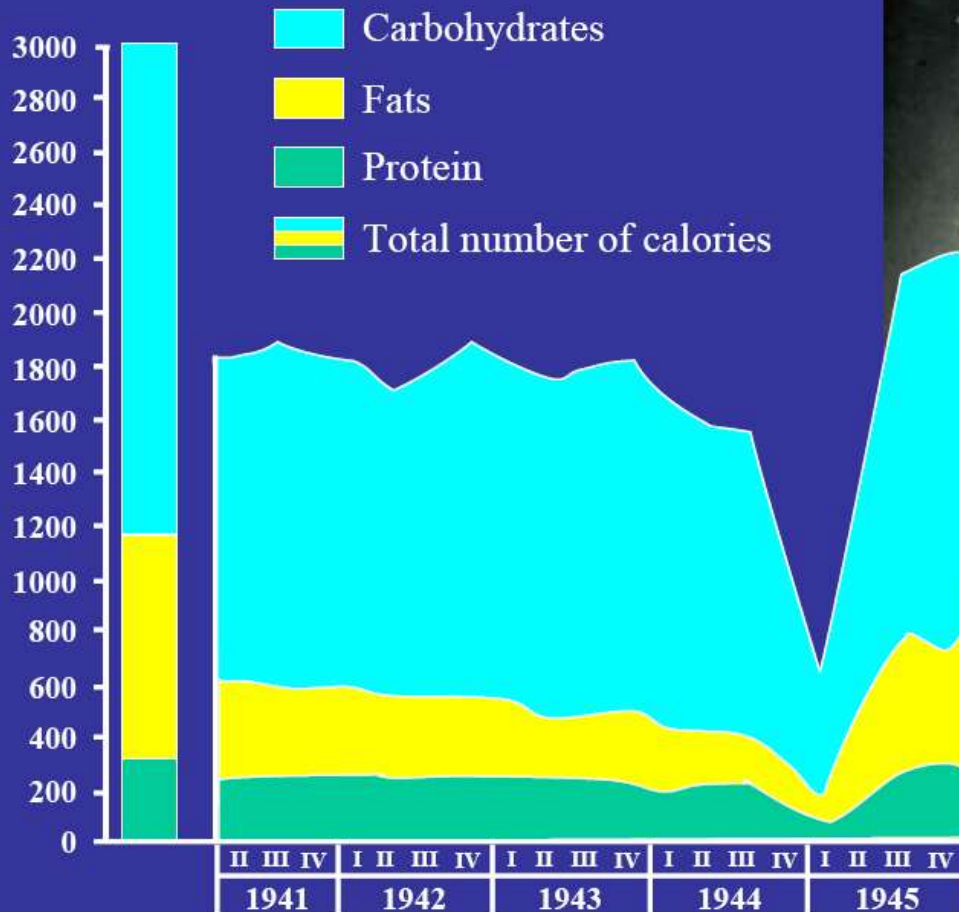


# Barker's hypothese: voorbeeld Hongerwinter

- Hongerwinter: periode van 6 maanden (nov 1944-april 1945) toen Nazi's voedseltransporten blokkeerden naar het Westen van Nederland
- Sterke aanwijzingen dat dit grote invloed had op de ontwikkeling van diverse fysiologische systemen; uiting effect op latere leeftijd



# Dutch Hunger Winter 1944-1945



Average monthly rations  
1941-1945

# Impact foetale blootstelling aan hongersnood op latere leeftijd

- Meer neurale buisafwijkingen (“open ruggetje”)
- Verhoogde kans op schizofrenie
- Blootstelling *vroeg* in zwangerschap: grotere kans op overgewicht
- Blootstelling *laat* in zwangerschap: kleiner kans op overgewicht

# Foetale oorsprong chronische ziekten

- Hongersnood
- Bariatrische chirurgie

*Nadeel: epidemiologisch bewijs  
Associatie is geen causaliteit*

Beïnvloed voeding moeder het fenotype  
nakomeling?

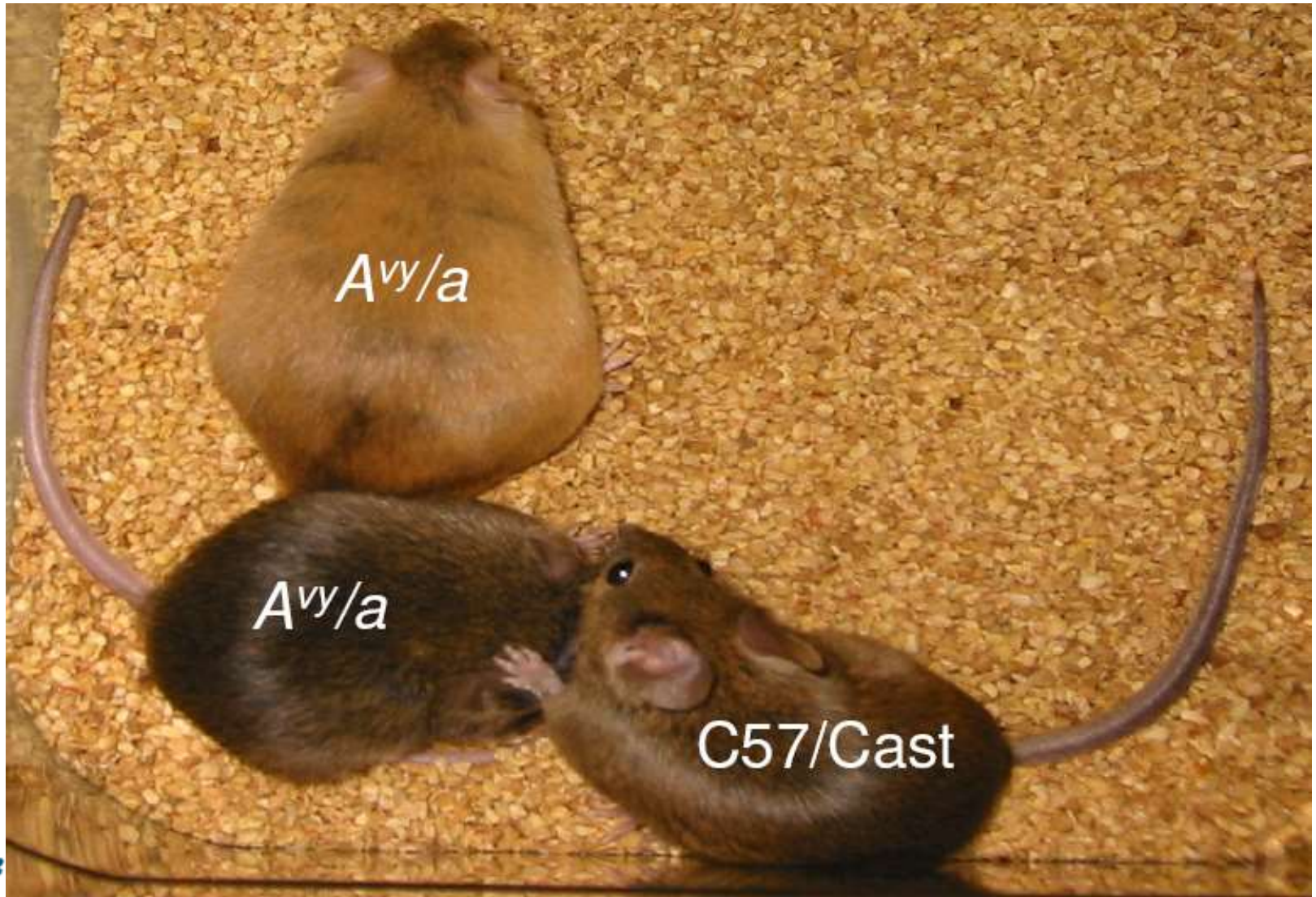
## **Agouty muis experiment**



Welke muis is anders?



# Welke muis is anders?



# Waardoor is muis anders?



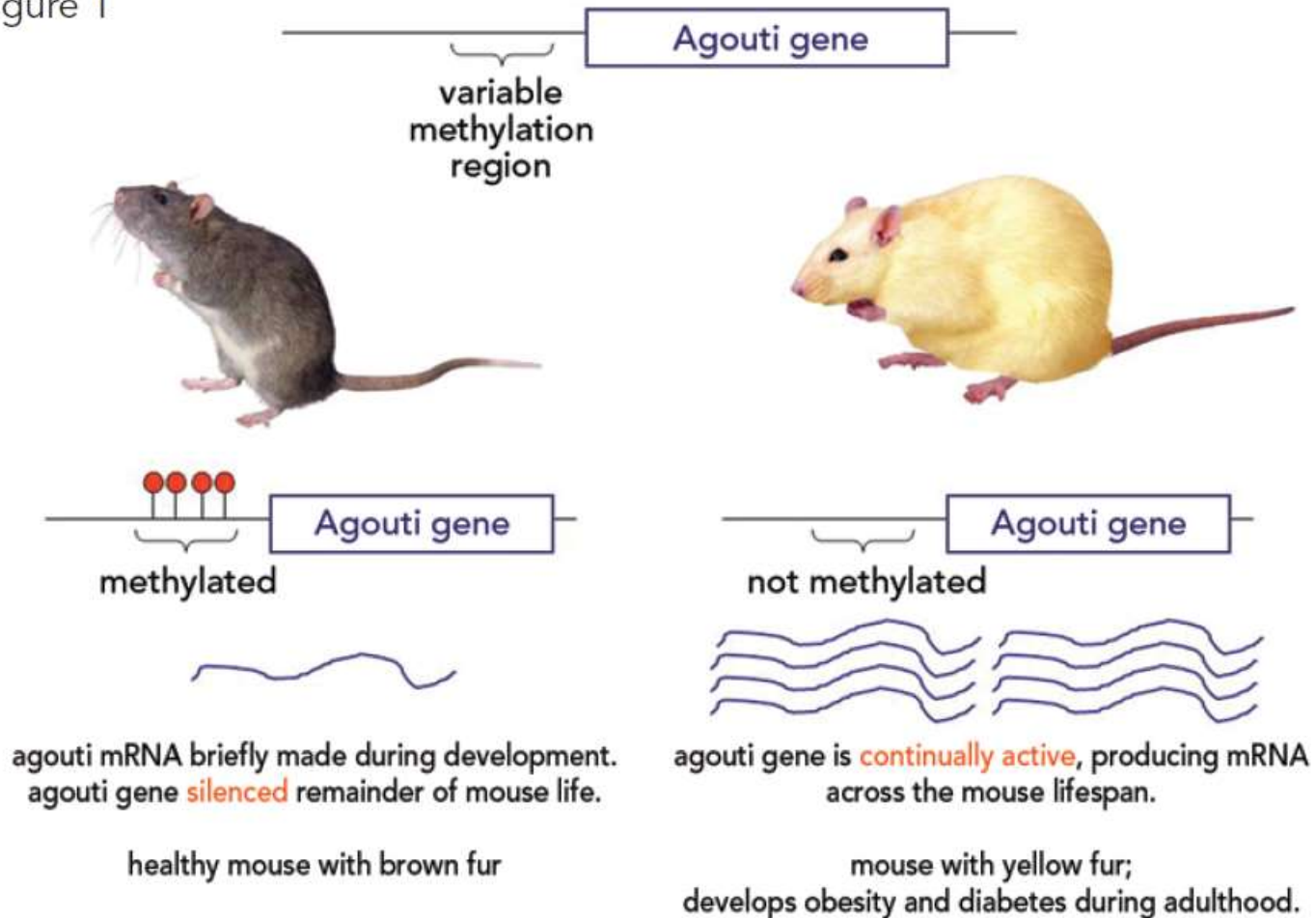
→ Hun genetisch identieke moeders kregen verschillende hoeveelheden 'methylerende' voedingsstoffen *voor en tijdens* hun zwangerschap



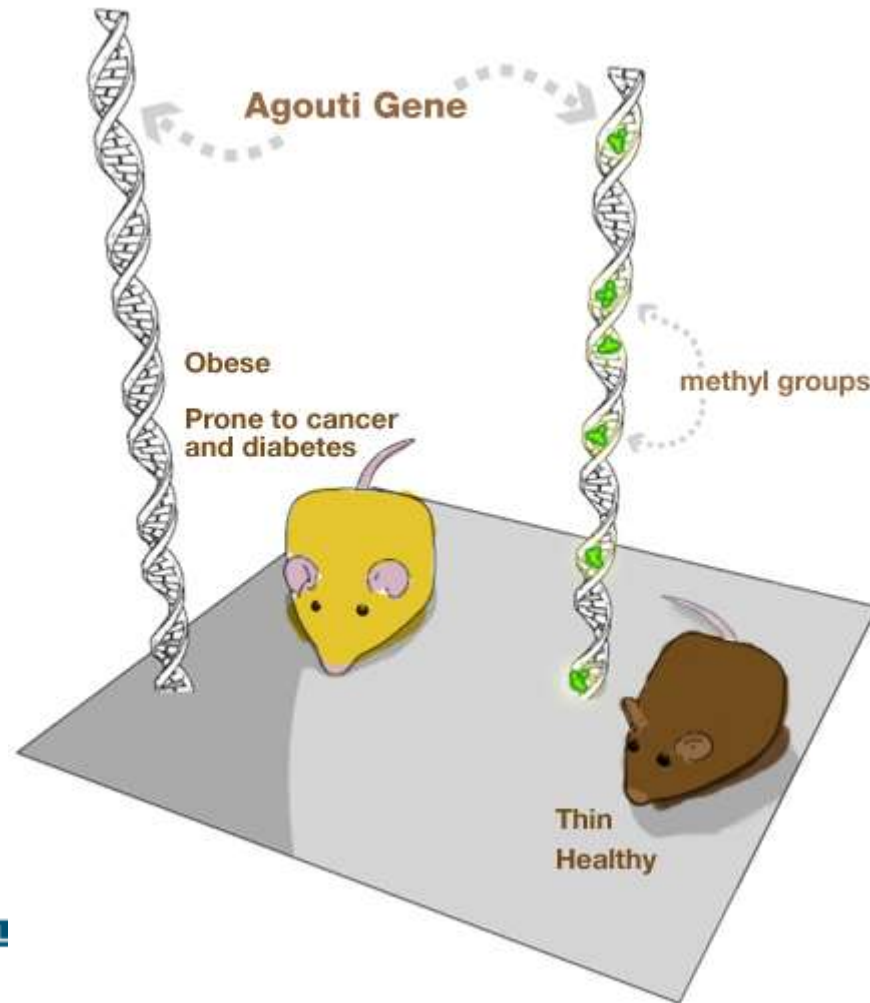
# Viable Yellow Agouti ( $A^{VY}$ ) muismodel



figure 1



# Viabie Yellow Agouti ( $A^{vy}$ ) muismodel



# Interpretatie agouty muisexperiment

- Beïnvloed voeding moeder het fenotype nakomeling?  
**JA**
- Breder implicaties:
  - Gebruik van supplementen; baat het niet, dan schaadt het niet....?
  - Verrijken voedingsmiddelen...?

# Voedingsstoffen die epigenetica beïnvloeden

**Table 1. Epigenetic roles of nutrition in physiologic and pathologic processes**

	Nutrient or diet	Epigenetic mechanism	References
Embryonic development	Folate	DNA methylation, imprinting	(8,9)
	Choline	DNA methylation	(13)
	Protein restriction	DNA methylation, histone modifications	(19,20)
Stem cell	Alcohol	DNA methylation	(25)
	Butyrate	Histone acetylation, DNA methylation	(45)
Aging	Retinoic acid	PRC	(64)
	Folate	DNA methylation	(6,7)
Immune function	Calorie restriction	Histone acetylation	(36,37)
	Folate	DNA methylation	(7)
Cancer	Methyl-deficient diet	Histone modification, microRNA	(51,67)
	→ Genistein	DNA methylation, microRNA	(16,18,72)
	(-)-Epigallocatechin-3-gallate	DNA methylation, PRC	(14,65)
	Curcumin	microRNA	(73,74)
Obesity, insulin resistance	High-fat diet	DNA methylation, microRNA	(24,70)
	Methyl-deficient diet	DNA methylation	(9)
Inflammation	Curcumin	Histone acetylation	(47)
	Resveratrol	Histone acetylation	(40,41)
	AdoMet	Histone methylation	(48)
	Methyl-deficient diet	microRNA	(68)
Neurocognition	Choline	DNA methylation, histone methylation	(13,50)



# Mogelijk niet alleen voeding moeder...

doi:10.1038/nature09491

## Chronic high-fat diet in fathers programs $\beta$ -cell dysfunction in female rat offspring

Sheau-Fang Ng<sup>1</sup>, Ruby C. Y. Lin<sup>2</sup>, D. Ross Laybutt<sup>3</sup>, Romain Barres<sup>4</sup>, Julie A. Owens<sup>5</sup> & Margaret J. Morris<sup>1</sup>

For the first time, researchers have demonstrated a purported epigenetic link between a father's high-fat diet and an increased risk of disease in his offspring -- in this case, diabetes.

Numerous papers have shown that aspects of a mother's health, including her weight, can have a significant impact on her offspring, but few have shown the same effect on the paternal side. "It really does bring the father into play," said Michael Skinner, a researcher at the Center for Reproductive Biology at Washington State University, who was not involved in the study.

"This outcome suggests that our predisposition toward disease can be affected by what our parents or grandparents consumed during key points in their development," Tracy Bale of the University of Pennsylvania said in an email. Bale, who was also not involved in the research, published a complementary study last year showing that a maternal high-fat diet can affect two generations of offspring.

S.F. Ng, et al., "Chronic high-fat diet in fathers programs B-cell dysfunction in female rat offspring," Nature, 467:963-7, 2010.



# Nutrigenomics: samenvatting

- Toepassing van moderne, high throughput technieken binnen de voedingswetenschappen om de gezondheidseffecten van voeding te begrijpen.
- Draagt bij aan 'evidence-based nutrition'
- Helpt bij het ontwikkelen van nieuwe voedingsmiddelen
- *Maar: zal niet tot fundamenteel andere behoeften en aanbevelingen voor gezonde voeding leiden*



Thank you

[guido.hooiveld@wur.nl](mailto:guido.hooiveld@wur.nl)