

Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenom

Manojlović, Natali Dorotea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:713362>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Natali Dorotea Manojlović

UTJECAJ VEGETARIJANSKE PREHRANE NA EPIGENOM

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić dipl. sanit. ing.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Saša Ostojić dr. med.
2. Izv. Prof. dr. sc. Nina Pereza dr. med.
3. Doc. dr. sc. Valerija Majetić Germek dipl. sanit. ing.

Rad sadrži 49 stranica, 5 slika, 0 tablica, 142 literaturna navoda.

Zahvala

Želim izraziti zahvalnost doc. dr. sc. Sanji Dević Pavlić, mojoj mentorici, na dragocjenoj pomoći, stručnom vodstvu i neizmjernom strpljenju za vrijeme izrade diplomskog rada. Također, hvala roditeljima, bratu i zaručniku jer bez njihove podrške ne bih uspjela. Neizmjereno sam zahvalna i svojim prijateljima na neprestanoj potpori i razumijevanju tijekom cijelog mog obrazovnog puta.

Popis skraćenica i akronima

AID/APOBEC - engl. *activation-induced cytidine deaminase/apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide*

ALA - alfa-linoleinska kiselina (engl. *alpha-linolenic acid*)

BER – popravak izrezivanjem baza (engl. *base excision repair*)

DHA – dokozaheksaenska kiselina (engl. *docosahexaenoic acid*)

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

DNMT – DNA metiltransferaza (engl. *DNA methyltransferases*)

DNMT1 – DNA metiltransferaza 1 (engl. *DNA methyltransferase 1*)

DNMT3A – DNA metiltransferaza 3 alfa (engl. *DNA methyltransferase 3 alpha*)

DNMT3B – DNA metiltransferaza 3 beta (engl. *DNA methyltransferase 3 beta*)

DOHaD – engl. *Developmental Origins of Health and Disease*

EPA – eikozapentaenska kiselina (engl. *eicosapentaenoic acid*)

EZH2 - engl. *enhancer of zeste homolog 2*

G9a - eukromatska histon-lizin N-metiltransferaza 2 (EHMT2) (engl. *euchromatic histone lysine methyltransferase 2*)

H3K9 – specifična metilacija lizina na devetom položaju histona H3

H3K27 – specifična metilacija lizina na dvadeset i sedmom položaju histona H3

HAT – histon-acetiltransferaza (engl. *histone acetyltransferase*)

HDAC – histon-deacetilaza (engl. *histone deacetylase*)

HDL - kolesterol lipoproteina visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein cholesterol*)

HDM – histon-demetilaza (engl. *histone demethylase*)

HMT – histon-metiltransferaza (engl. *histone methyltransferase*)

ITM – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

JAMA - *Journal of the American Medical Association*

KVB – kardiovaskularna bolest

LDL - lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*)

MeCP2 - protein koji veže metil-CpG 2 (engl. *methyl-CpG binding protein 2*)

miRNA – mikro RNA (engl. *microRNA*)

MLL – gen za leukemiju miješane loze (engl. *mixed-lineage leukemia gene*)

MLTF – engl. *major late upstream transcription factor*

MNK – jednostruko nezasićene masne kiseline

ncRNA - nekodirajuća RNA (engl. *non-coding RNA*)

NO – dušikov oksid (engl. *nitric oxide*)

Nrf2 – engl. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*

piRNA – engl. PIWI-interacting RNA (engl. *PIWI - P-element-induced wimpy testis*)

PRMT5 – protein arginin metiltransferaza 2 (engl. *protein arginine methyltransferase 5*)

RNA - ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)

RNAi - RNA interferencija (engl. *RNA interference*)

rRNA – ribosomska RNA (engl. *ribosomal RNA*)

siRNA – mala interferirajuća RNA (engl. *small interfering RNA*)

snoRNA – mala jezgričina RNA (engl. *small nucleolar RNA*)

snRNA – mala jezgrina RNA (engl. *small nuclear RNA*)

SUV39H1 – *histone lysine methyltransferase*

TDG - timinska DNA glikozilaza (engl. *thymine DNA glycosylase*)

TET proteini - engl. *ten-eleven translocation*

tRNA – transportna RNA (engl. *transfer RNA*)

Xist - X neaktivan specifičan prijepis (engl. *X inactive specific transcript*)

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada	2
3. Pregled literature na zadanu temu	2
3.1. Vegetarijanska prehrana.....	2
3.1.1. Prevalencija vegetarijanskog stila prehrane.....	3
3.1.2. Prednosti vegetarijanske prehrane	4
3.1.3. Nedostaci vegetarijanske prehrane	5
3.2. Epigenetika	7
3.2.1. Epigenetički mehanizmi	8
3.2.1.1. Metilacija DNA	9
3.2.1.2. Modifikacije histona	12
3.2.1.3. Remodeliranje kromatina	14
3.2.1.4. Nekodirajuće RNA molekule (ncRNA).....	15
3.3. Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme	18
3.3.1. Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme u karcinomima	18
3.3.2. Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme u kardiovaskularnim bolestima	22

3.3.3.	Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme u pretilosti.....	23
3.3.4.	Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme u šećernoj bolesti .	25
3.3.5.	Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme u starenju.....	27
4.	Rasprava	28
5.	Zaključak.....	30
6.	Sažetak	31
7.	Summary	32
8.	Literatura.....	33
9.	Životopis.....	49

1. Uvod

Vegetarijanska prehrana je prehrambeni pristup koji se temelji na izbjegavanju konzumacije mesa, uključujući perad, ribu i morske plodove. (1) Osnovne izvore nutrijenata kod vegetarijanske prehrane čini namirnice biljnog porijekla: voće, povrće, žitarice, mahunarke, orašasti plodovi i sjemenke. U posljednjim desetljećima, popularnost vegetarijanske prehrane značajno je porasla diljem svijeta, privlačeći sve veći broj pristaša koji smanjuju konzumaciju mesa i mesnih proizvoda. Sukladno tome, u znanstvenoj zajednici raste interes za istraživanje utjecaja vegetarijanske prehrane na ljudsko zdravlje, s obzirom na to da novija istraživanja ukazuju na važnu ulogu vegetarijanske prehrane u prevenciji kroničnih bolesti.

Znanstveno polje koja se bavi proučavanjem promjena u izražavanju gena koje nisu uzrokovane promjenama u sekvenci DNA molekule, zove se epigenetika. Epigenetičke modifikacije uključuju različite kemijske modifikacije DNA molekule i histonskih proteina kojima se može regulirati aktivnost specifičnih gena u određenim staničnim uvjetima, bez mijenjanja same DNA sekvence. (2) Epigenetičke modifikacije igraju važnu ulogu u odgovoru stanice na vanjske utjecaje poput prehrane, okoliša i načina života. U posljednje se vrijeme, sve veći naglasak stavlja na istraživanje utjecaja prehrambenih čimbenika, kao jednog od okolišnih faktora, na epigenetičke promjene koje potencijalno imaju implikacije za očuvanje zdravlja ili nastanak bolesti.

Konzumacija bioaktivnih spojeva iz voća i povrća, poput polifenola, izotiocijanata, spojeva koji sadrže sumpor i terpenoida, povezuje se s prevencijom kroničnih bolesti. (3) Prehrana vegetarijanaca bogata je navedenim spojevima, a oni svoje zaštitne učinke ostvaruju kroz složene mehanizme na staničnoj, molekularnoj, ali i epigenetičkoj razini. Međutim, znanje o potencijalnom blagotvornom učinku izloženosti bioaktivnim spojevima hrane u ranoj životnoj

dobi još uvijek je ograničeno. Prema (DOHaD) teoriji Razvojnog podrijetla zdravlja i bolesti, *in utero* izloženost stresorima poput pothranjenosti majke, utječe na razvoj fetusa i epigenetički programira povećan rizik od metaboličkih bolesti i nekih vrsta karcinoma u odrasloj dobi. Osim toga, određena istraživanja ističu značaj prehrane očeva prije začeca na zdravlje njihovih potomaka i kasniju osjetljivost na kronične bolesti. Sve navedeno naglašava važnost ranog razvoja u prevenciji kroničnih bolesti, ali skreće pažnju na moguće utjecaje određenih prehrambenih intervencija.

2. Svrha rada

Svrha ovog diplomskog rada je istražiti i razjasniti kako vegetarijanska prehrana, kao prehrambeni čimbenik, može utjecati na epigenetičke promjene. Kroz analizu dostupnih istraživanja i relevantne literature, cilj je provesti pregled do sada poznatih uzročno-posljedičnih veza između vegetarijanske prehrane i pojave bolesti. Također, ovim bi se radom, kroz sveobuhvatan pregled relevantnih spoznaja, moglo doprinijeti razumijevanju eventualnih prednosti i nedostataka ovakvog načina života.

3. Pregled literature na zadanu temu

3.1. Vegetarijanska prehrana

Vegetarijanstvo je prehrambeni stil koji se temelji prvenstveno na namirnicama biljnog podrijetla kao što su voće, povrće, sjemenke, orašasti plodovi, žitarice i mahunarke, dok se izostavlja riba, meso i mesne prerađevine. (4) S obzirom na specifičnost odabira namirnica uključenih u

prehranu, vegetarijanstvo se može dodatno podijeliti na veganstvo (bez životinjskih proizvoda), laktoovovegetarijanstvo (bez životinjskog mesa, ali konzumacija mlijeka i jaja), pescovegetarijanstvo (konzumacija ribe) i poluvegetarijanske prehrane (povremeno konzumiranje mesa). (5)

Vegetarijanstvo može imati različite motive, uključujući etičke, okolišne i zdravstvene razloge. (6)

U prošlosti, najčešći razlozi zbog kojih su ljudi odabirali vegetarijanstvo bili su uglavnom religiozno-filozofski, dok se u današnje doba ljudi većinom odlučuju za vegetarijanski način prehrane zbog brige za okoliš i dobrobiti životinja te potencijalne zdravstvene dobrobiti. (7,8)

3.1.1. Prevalencija vegetarijanskog stila prehrane

Vegetarijanski stil prehrane posljednjih godina postaje sve popularniji u zapadnom svijetu. (9)

Prevalencija vegetarijanstva značajno varira diljem svijeta. Indija prednjači s oko 35% stanovništva koje prakticira vegetarijansku prehranu, postotak vegetarijanaca u Kanadi procjenjuje se na oko 4%, dok se, prema anketi provedenoj diljem Sjedinjenih Američkih Država, oko 3% odraslih Amerikanaca identificira kao vegetarijanci ili vegani. (10,11) U Europskim populacijama, procjenjuje se da se u Njemačkoj 4,3 do 10% stanovništva identificira kao vegetarijanci, dok je udio vegana procijenjen na 1,6%, a sličan broj (9-11%), bilježe Švicarska, Italija, Austrija i Ujedinjeno Kraljevstvo. (9) Podaci o prevalenciji vegetarijanstva u Hrvatskoj trenutno su nedostatni i nepotpuni te variraju ovisno o izvorima podataka, metodologiji istraživanja i kriterijima koji se koriste za definiranje vegetarijanske prehrane. Prema istraživanju koje je Udruga Prijatelji životinja naručila 2007. godine, utvrđeno je da u Hrvatskoj postoji 3,7% vegetarijanaca. (12)

3.1.2. Prednosti vegetarijanske prehrane

Dosad provedene epidemiološke studije ukazuju na povoljne učinke vegetarijanske prehrane na zdravlje čovjeka, konkretno na smanjenje rizika od bolesti srca, regulaciju tjelesne mase i smanjenje rizika od određenih vrsta raka.

Jedno od objašnjenja za to je ograničen unos zasićenih masnih kiselina i kolesterola, karakterističan za vegetarijansku prehranu koji, uz povećani unos vlakana, antioksidansa i fitonutrijenata iz voća, povrća, mahunarki i cjelovitih žitarica, ima važnu ulogu u smanjenju rizika od srčanih bolesti. Istraživanje koje su proveli Kris-Etherton Penny M. i suradnici, pokazalo je da povećan unos jednostruko nezasićenih masnih kiselina iz namirnica poput maslinovog ulja, avokada, lješnjaka i drugih orašastih plodova, posebno značajan za vegetarijance. Ove namirnice su povezane s brojnim povoljnim učincima na lipide u krvi, prevenciju ateroskleroze i smanjenje rizika od koronarne bolesti srca, uglavnom zbog visokog sadržaja jednostruko nezasićenih masnih kiselina. (13) Vegetarijanska prehrana ispunjava standarde prehrambene terapije za pacijente s dijabetesom. (14) Postoje dokazi koji ukazuju da prehrana temeljena na biljkama smanjuje rizik od dijabetesa tipa 2. U Oxfordskom istraživanju o vegetarijanstvu, vrijednosti indeksa tjelesne mase (ITM) bile su više kod nevegetarijanaca u odnosu s vegetarijancima svih dobnih skupina i oba spola. (15) Vegetarijanstvo utječe na tjelesnu masu zbog nižeg unosa ukupnih i životinjskih masti, proteina i alkohola, te istovremeno povećanog unosa dijetalnih vlakana i povrća s nižim kalorijskim sadržajem. (8) Brojna istraživanja su pokazala da vegetarijanci imaju niži sistolički i dijastolički tlak u odnosu na nevegetarijance, s razlikom od otprilike 10 mm Hg. (16) U poznatom istraživanju provedenom od strane specifične interesne skupine *Journal of the American Medical Association (JAMA)* pod nazivom *Hypertension Detection and Follow-Up Program* koje je pratilo

dugoročne učinke hipertenzije, primijećeno je da čak i smanjenje krvnog tlaka za samo 4 mm Hg doprinosi značajnom smanjenju smrtnosti od svih uzroka. (17) U usporedbi s općom populacijom, vegetarijanci općenito imaju nižu incidenciju karcinoma. Analizom rezultata Adventističke Zdravstvene Studije utvrđeno je da nevegetarijanci imaju veći rizik od raka prostate i kolorektalnog karcinoma u usporedbi s vegetarijancima. (18)

Osim toga, povećan unos biljnih bjelančevina pruža osjećaj sitosti te pomaže u kontroli apetita što uz prethodno navedene razloge može pridonijeti održavanju zdrave tjelesne mase te prevenciji pretilosti. Također, dokazano je da povećan unos voća, povrća, mahunarki i cjelovitih žitarica, bogatih antioksidansima i fitokemikalijama, može pružiti zaštitu od oksidativnog stresa i upale, čime se smanjuje rizik od razvoja raka debelog crijeva, dojke, prostate i pluća. Prospektivno istraživanje koje je proveo Joan Sabate pokazalo je da vegetarijanci imaju nižu stopu smrtnosti i manji rizik od suvremenih bolesti u usporedbi s nevegetarijancima. (19)

Jedna od prednosti vegetarijanske prehrane je njen doprinos održivosti i zaštiti okoliša. Naime, proizvodnja mesa zahtijeva značajne potrošnju prirodnih resursa, te pridonosi povišenim emisijama stakleničkih plinova. Povećanje potrošnje biljnih namirnica može smanjiti pritisak na okoliš i pomoći u očuvanju prirodnih resursa. Uz to, proizvodnja energije i proteina iz izvora životinjskog podrijetla skuplja je u usporedbi s proizvodnjom iz izvora biljnog podrijetla čime se ističu i ekonomske prednosti vegetarijanske prehrane. (20)

3.1.3. Nedostaci vegetarijanske prehrane

Sve vrste dijeta i stilova života, uključujući vegetarijansku prehranu, povezane su s potencijalnim zdravstvenim rizicima i koristima, kako na individualnoj tako i na kolektivnoj razini. (19)

Rizici koji se najčešće dovode u vezu s ovom vrstom prehrane uglavnom su povezani s nedostatkom određenih hranjivih tvari koje se dominantno nalaze u namirnicama životinjskog porijekla kao što su vitamin B12, željezo, cink, kalcij i omega-3 masne kiseline.

Zanimljivo je da su neka istraživanja pokazala vezu između vegetarijanstva i nižih vrijednosti HDL kolesterola, apolipoproteina A-I i vitamina B-12, te povećanih vrijednosti homocisteina u krvi. (21) Vegetarijansku prehranu također karakterizira niži unos dugolančane eikozapentaenske kiseline (EPA) i dokozaheksaenska kiseline (DHA), omega-3 masnih kiseline koje djeluju preventivno u odnosu na kardiovaskularne bolesti. (22,23)

Povišena razina homocisteina u krvi smatra se novim faktorom rizika za razvoj osteoporoze, a vegetarijanci su interesantna populacija za istraživanje ove veze zbog njihovog niskog unosa vitamina B12, što može dovesti do povišene razine homocisteina. (24)

Većina potencijalnih nedostataka ovog tipa prehrane može se prevenirati pravilnim planiranjem kako bi se osiguralo adekvatno unošenje svih potrebnih hranjivih tvari. Tako se npr. snižene razine HDL kolesterola mogu se povećati odgovarajućim unosom jednostruko nezasićenih masnih kiseline iz orašastih plodova, avokada ili maslinovog ulja, kao i upotrebom sojinih proizvoda te povećanim unosom dijetalnih vlakana (25–27) dok se povišene vrijednosti homocisteina, mogu regulirati povećanim unosom folne kiseline, alfa- i beta-karotena i vitamina C koji su bogato prisutni u biljnoj hrani. (28)

Iako zalihe željeza vegetarijanaca mogu biti smanjene, učestalost anemije uzrokovane nedostatkom željeza kod vegetarijanaca ne razlikuje se značajno od one kod svejeda. Restriktivna vegetarijanska prehrana (npr. makrobiotička) povezana je s raširenijom anemijom uzrokovanom

nedostatkom željeza. Zapadni vegetarijanci koji jedu raznoliku hranu imaju bolji status željeza nego oni u zemljama u razvoju koji jedu ograničenu prehranu temeljenu na beskvasnim, nerafiniranim žitaricama. Fitati, polifenoli i drugi biljni sastojci koji se nalaze u vegetarijanskoj prehrani inhibiraju apsorpciju nehemskog željeza. Vitamin C, limunska kiselina i druge organske kiseline olakšavaju apsorpciju nehemskog željeza. (29)

3.2. Epigenetika

Epigenetika je znanost usmjerena na proučavanje nasljednih promjena u funkciji gena koje ne podrazumijevaju promjenu slijeda nukleotida u DNA molekuli. (30) Britanski znanstvenik Conrad H. Waddington prvi je definirao izraz "epigenetski" 1942. godine, kako bi pokušao objasniti složene, dinamičke interakcije između okoliša i genoma koje su dovele do pojave određenog fenotipa. (31) Ranije se vjerovalo da je fenotip određen isključivo DNA sekvencom i da se zbog rekombinacija i mutacija unutar gena događaju promjene u fenotipu. Waddington je utvrdio da epigenetički sastav ili epigenotip predstavlja niz događaja koje određeno tkivo prolazi tijekom procesa razvoja, što znači da se određeni organ formira putem interakcija između epigenotipa, genotipa i vanjskih čimbenika. Tada se nisu mogle empirijski dokazati njegove teorije, no razvojem znanosti i tehnologije, potvrđeni su različiti epigenetički mehanizmi koji dovode do epigenetičkih promjena kao što su DNA metilacija, RNA interferencija i modifikacije histona. (32) Prema R. Waterlandu epigenetika je definirana kao proučavanje nasljednih promjena u ekspresiji gena koje nisu uzrokovane promjenama u sekvenci DNA. (33) Međutim, neke definicije epigenetike su šire od ovoga i ne obuhvaćaju nužno zahtjev za nasljednošću. Na primjer, Nacionalni instituti za

zdravlje SAD-a u svojoj nedavnoj epigenomičkoj inicijativi navode da se epigenetika odnosi i na nasljedne promjene u aktivnosti i ekspresiji gena (u potomstvu stanica ili pojedinaca), kao i na stabilne, dugoročne promjene u transkripcijskom potencijalu stanice koji nisu nužno nasljedni. (34)

Za razliku od genetike, epigenetika se temelji na promjenama koje se događaju izvan DNA niza (genotipa) i obuhvaća promjene u ekspresiji gena ili fenotipu stanice. (35) Osnovna razlika između promjena genoma i epigenoma je ta što su promjene koje se događaju u genomu trajne i nepovratne dok su promjene u epigenomu reverzibilne te omogućavaju prilagodbu organizma na razne podražaje. (36)

3.2.1. Epigenetički mehanizmi

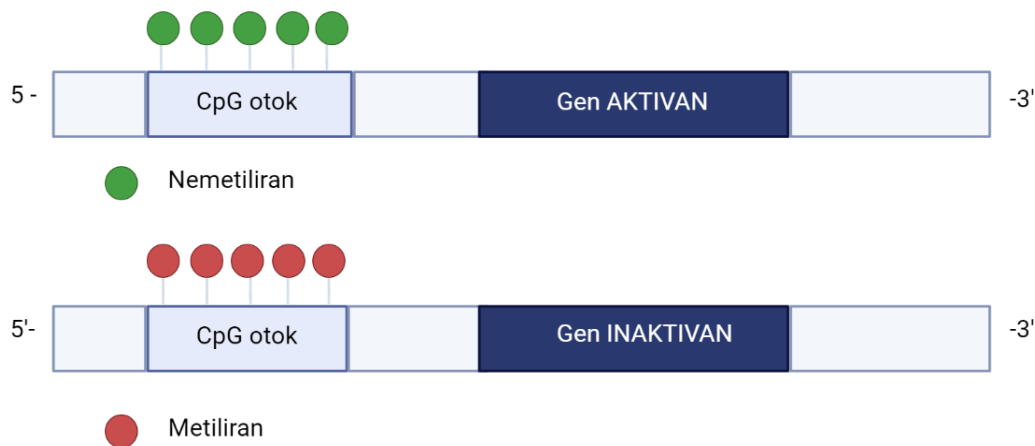
Epigenetičke modifikacije su kemijske promjene na DNA molekuli ili oko nje koje mogu utjecati na način na koji se geni izražavaju. Kromatin je kompleksna struktura koja se nalazi u jezgri stanice i sastoji se od ponavljajućih jedinica nukleosoma, koji se sastoje od ~146 parova baza DNA omotanih oko oktamera od četiri jezgre histonskih proteina (H3, H4, H2A i H2B) i drugih proteinskih komponenti. (37) On predstavlja organiziranu formu genetskog materijala u eukariotskim stanicama. DNA molekula u jezgri stanice omotana je oko histonskih proteina kako bi se formirale jedinice nazvane nukleosomi (38). Nukleosomi se zatim povezuju zajedno i formiraju vlakna koja se dalje organiziraju u kompleksniju strukturu nazvanu kromatin. Kromatin se može podijeliti na dvije glavne vrste: eukromatin i heterokromatin. Kromatin igra ključnu ulogu u regulaciji genetskog izražavanja, jer organizira i pakira DNA u jezgri stanice te određuje

dostupnost gena za transkripciju. Također, kromatin može biti podložan raznim epigenetičkim modifikacijama koje mogu utjecati na aktivnost gena.

Epigenetički mehanizmi koji modificiraju strukturu kromatina mogu se podijeliti u četiri glavne kategorije: metilacija DNA, modifikacije histona, remodeliranje kromatina i nekodirajuće RNA molekule. Ove modifikacije zajednički reguliraju funkcioniranje genoma mijenjajući lokalnu strukturnu dinamiku kromatina, prvenstveno regulirajući njegovu pristupačnost i kompaktnost. Međudjelovanje ovih modifikacija regulira način na koji se genom sisavaca manifestira u različitim tipovima stanica, razvojnim stadijima i stanjima, uključujući i bolesti kao što je karcinom. (39–41)

3.2.1.1. Metilacija DNA

Metilacija DNA je najopsežnije proučavana epigenetička modifikacija kod sisavaca. Predstavlja stabilan mehanizam utišavanja gena koji igra važnu ulogu u regulaciji ekspresije gena i strukture kromatina, u kombinaciji s modifikacijama histona i drugih proteina povezanih s kromatinom. U sisavaca se metilacija DNA primarno događa kovalentnom modifikacijom citozinskih ostataka u CpG dinukleotidima. CpG dinukleotidi su sekvence DNA koje se sastoje od uzastopnih citozin-guanin (CpG) nukleotidnih parova. (42) Svaki CpG dinukleotid sadrži citozin koji je povezan s guaninom preko fosfodiesterne veze. CpG dinukleotidi nisu ravnomjerno raspoređeni u ljudskom genomu, već su umjesto toga koncentrirani u kratkim dionicama DNA bogatim CpG-om zvanim „CpG otoci“ i regijama velikih ponavljajućih sekvenci. (43) CpG otoci su uglavnom smješteni na 5' kraju gena i zauzimaju ~60% promotora ljudskih gena. (44) Dok je većina CpG mjesta u genomu metilirana, CpG otoci uglavnom ostaju nemetilirani tijekom razvoja i u diferenciranim tkivima (Slika 1). (41)



Slika 1. Metilacija CpG otoka u promotoru gena i regulacija aktivnosti gena. Izrađeno pomoću BioRendera (<https://www.biorender.com>).

Precizni obrasci metilacije DNA pronađeni u genomu sisavaca stvaraju se i nasljedno održavaju kooperativnom aktivnošću DNA metiltransferaza (DNMT). Postoji više vrsta ovog enzima odgovornog za uspostavljanje i održavanje uzoraka DNA metilacije: DNMT1 koji prvenstveno održava uspostavljene obrasce metilacije te DNMT3A i DNMT3B koji su odgovorni za *de novo* uspostavljanje obrazaca metilacije. (45,46)

Proces suprotan metilaciji DNA – demetilacija DNA odnosi se na uklanjanje metilnih skupina s DNA molekule. DNMT su odgovorne za uspostavljanje i održavanje DNA metilacije, kao i za pasivnu DNA demetilaciju u stanicama sisavaca. Dugo se smatralo da odsutnost ili smanjenje razine DNMT-a postupno i pasivno uklanja metilaciju DNA u ranom razvoju sisavaca. (47) Poznato je da je *de novo* metilacija u ranom razvoju uspostavljena DNA metiltransferazama 3A (DNMT3A) i 3B (DNMT3B). Jednom kada se uspostave, DNMT1 vjerno održava obrasce metilacije putem staničnih dioba. (48) Inhibicija DNMT predstavlja primarni način pasivne demetilacije DNA.

Nedavna istraživanja Mayera i suradnika identificirala su ključne enzime koji su možda prije bili zanemareni jer posredno djeluju na posredovanje aktivne demetilacije DNA. Ovi enzimi najprije modificiraju metilirani citozin (hidroksilacijom, deaminacijom, oksidacijom ili kombinacijom ovih modifikacija), što dovodi do njegove zamjene popravkom DNA. Gore navedena istraživanja povezuju tri enzimske obitelji s aktivnom demetilacijom DNA: obitelj deset-jedanaest translokacija (TET), koja modificira metilirane citozine prvo hidroksilacijom, a zatim daljnjom oksidacijom; obitelj AID/APOBEC, koja deaminira bazu (5mC ili 5hmC); i konačno, obitelj glikozilaza za popravak baznih ekscizija (BER), koje posreduju popravak DNA. (49) TET proteini i oksidirani metilcitozini uključeni su u nekoliko puteva demetilacije DNA. Do sada su dva najbolje utvrđena mehanizma uklanjanje 5-formilcitozina (5fC) i 5-karboksilcitozina (5caC) timinskom DNA glikozilazom (TDG) i inhibicija održavanja DNA metilacije posredovane DNA metiltransferazom (DNMT)1. Pretpostavlja se da će otkriće ovih regulatora i njihovih novoutvrđenih uloga pružiti uvid u razlog postojanja DNA metilacije, njezine modifikacije i njezinu ulogu u ekspresiji gena, određivanju sudbine stanice i reprogramiranju jezgre. (50,51)

DNA metilacija može dovesti do utišavanja gena sprječavanjem ili promicanjem regrutiranja regulatornih proteina u DNA. Na primjer, može inhibirati aktivaciju transkripcije onemogućavanjem pristupa transkripcijskim čimbenicima, npr. c-myc i MLTF. (52,53) Alternativno, može osigurati vezna mjesta za proteine domene vezanja metila, koji mogu posredovati u represiji gena kroz interakcije s histonskim deacetilazama (HDAC). (54) Dakle, metilacija DNA koristi različite mehanizme za utišavanje gena i nekodirajućih genomskih regija. Svrha metilacije genoma je postizanje kontrole ekspresije gena (dovodi do utišavanja odnosno inaktivacije gena), uspostavljanje genomskog upisa (eng. *genomic imprinting*), što rezultira

monoalelnom ekspresijom određenih gena te održavanje kromatina kompaktnim (heterokromatizacija), što omogućava organizaciju genoma. (55)

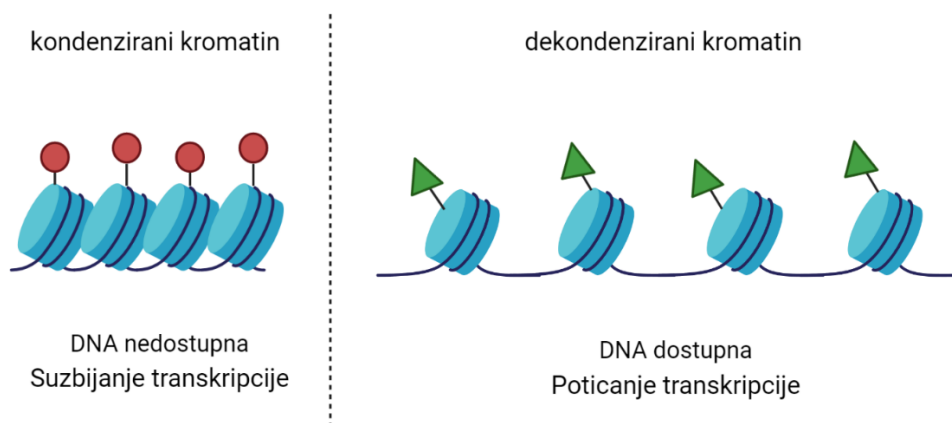
Globalna DNA hipometilacija igra značajnu ulogu u tumorigenezi i javlja se na različitim genomskim sekvencama uključujući ponavljajuće elemente, retrotranspozone, CpG siromašne promotore i introne. (56) Hipometilacija DNA kod ponovljenih sekvenci dovodi do povećane genomske nestabilnosti potičući kromosomske preraspodjele. (57,58) Hipometilacija retrotranspozona može rezultirati njihovom aktivacijom i translokacijom u druge genomske regije, čime se povećava genomska nestabilnost. (59) Indukcija genomske nestabilnosti hipometilacijom najbolje je prikazana u bolesnika s imunodeficijencijom, nestabilnošću centromerne regije i sindromom anomalija lica, koji imaju mutaciju germinativne linije u enzimu DNMT3B što rezultira hipometilacijom i naknadnom kromosomskom nestabilnošću. (60)

3.2.1.2. Modifikacije histona

Histoni su proteini koji se kod eukariota udružuju s DNA kako bi formirali nukleosome. Kao što je prethodno navedeno, nukleosom, kao osnovna jedinica kromatina, sastoji se od po dva para histona H2A, H2B, H3 i H4, dok peti histon H1, ne čini dio nukleosoma, već se veže na njega kako bi unaprijedio organizaciju nukleosoma u strukturu višeg reda poznatu kao 30-nanometarsko vlakno. (61)

Histonski proteini, koji čine jezgru nukleosoma, sadrže globularnu C-terminalnu domenu i nestrukturirani N-terminalni rep. (37) N-terminalni repovi histona mogu proći niz posttranslacijskih kovalentnih modifikacija uključujući metilaciju, acetilaciju, ubikvitilaciju, sumoilaciju i fosforilaciju na specifičnim ostacima. Ove izmjene reguliraju ključne stanične procese

kao što su transkripcija, replikacija i popravak. (62) Modifikacije histona prvenstveno utječu na dostupnost, odnosno stupanj kondenzacije kromatina čime se potiče ili suzbija ekspresija određenih gena, ovisno o tome koji su ostaci modificirani i vrsti prisutnih modifikacija (Slika 2). Na primjer, acetilacija lizina je u korelaciji s aktivacijom transkripcije dok metilacija lizina dovodi do aktivacije ili potiskivanja transkripcije, ovisno o tome koji je ostatak modificiran i stupnju metilacije. (62,63)



Slika 2. Utjecaj modifikacija histona na ekspresiju gena. Izrađeno pomoću BioRendera (<https://www.biorender.com>).

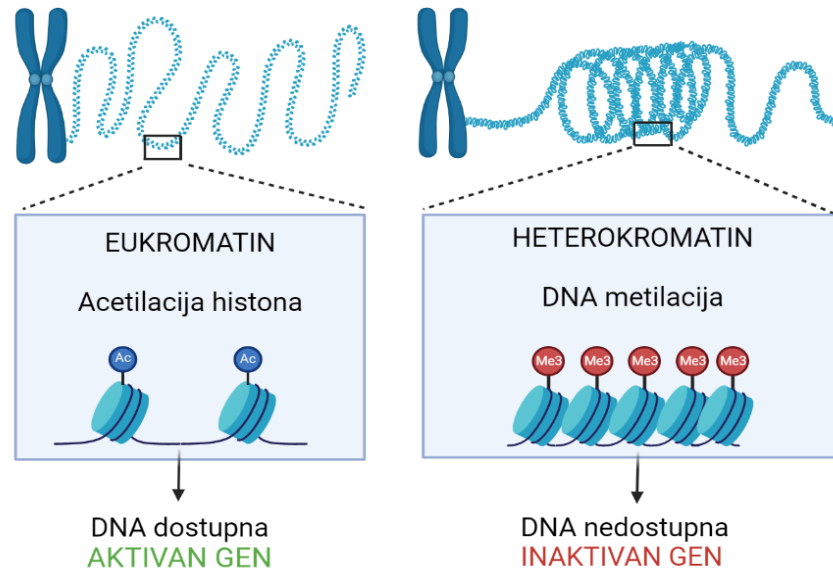
Specifični obrasci modifikacija histona prisutni su unutar različitih tipova stanica i pretpostavlja se da regulacijom ekspresije gena igraju ključnu ulogu u određivanju staničnog identiteta. (64,65) Obrasci modifikacije histona dinamički su regulirani enzimima koji dodaju i uklanjaju kovalentne modifikacije histonskim proteinima. Histon acetiltransferaze (HATs) i histon metiltransferaze (HMTs) dodaju acetilne, odnosno metilne skupine, dok HDACs i histon demetilaze (HDMs) uklanjaju acetilne, odnosno metilne skupine. (66,67)

3.2.1.3. Remodeliranje kromatina

Remodeliranje odnosno preuređivanje kromatina iz kondenziranog u transkripcijski dostupno stanje rezultira kontrolom genske ekspresije (Slika 3). Pri tom, što je kromatin kondenziraniji, to je transkripcijskim i ostalim čimbenicima teže pristupiti DNA molekuli te je prepisivanje suzbijeno ili pak u potpunosti onemogućeno. Takav čvrsto zbijeni oblik kromatina naziva se heterokromatin. Labavije upakiran kromatin, eukromatin, dostupniji je i predstavlja transkripcijski aktivan oblik kromatina. (38) Mehanizmi uključeni u remodeliranje kromatina podrazumijevaju: promjene sastava histona u pojedinim nukleosomima, različite modifikacije histona te premještanje (repozicioniranje) pojedinih nukleosoma. Svi navedeni mehanizmi utječu na stupanj zbijenosti kromatina čime reguliraju transkripcijsku aktivnost.

U remodeliranju kromatina, osim modifikacija histona, važnu ulogu ima i metilacija DNA odnosno međudjelovanje ovih epigenetičkih mehanizama. Modifikacije histona i metilacija DNA međusobno djeluju na više razina kako bi odredili status ekspresije gena, organizaciju kromatina i stanični identitet. (68) Nekoliko HMT-ova, uključujući G9a, SUV39H1 i PRMT5, mogu usmjeriti metilaciju DNA na specifične genomske ciljeve izravnim odabirom DNA metiltransferaza (DNMT) za stabilno utišavanje gena. (69–71) Osim izravnog regrutiranja DNMT-a, HMT-a i demetilaze također utječu na razine metilacije DNA reguliranjem stabilnosti DNMT proteina. (72,73) DNMT-ovi zauzvrat mogu regrutirati HDAC-ove i proteine koji vežu metil kako bi postigli utišavanje gena i kondenzaciju kromatina. (53) Metilacija DNA također može usmjeriti metilaciju H3K9 kroz efektorske proteine, kao što je MeCP2, čime se uspostavlja represivno stanje kromatina. (54) Interakcije između strojeva za metilaciju DNA i enzima koji modificiraju histon dodatno

povećavaju složenost epigenetičke regulacije ekspresije gena, koja određuje i održava stanični identitet i funkciju. (74)

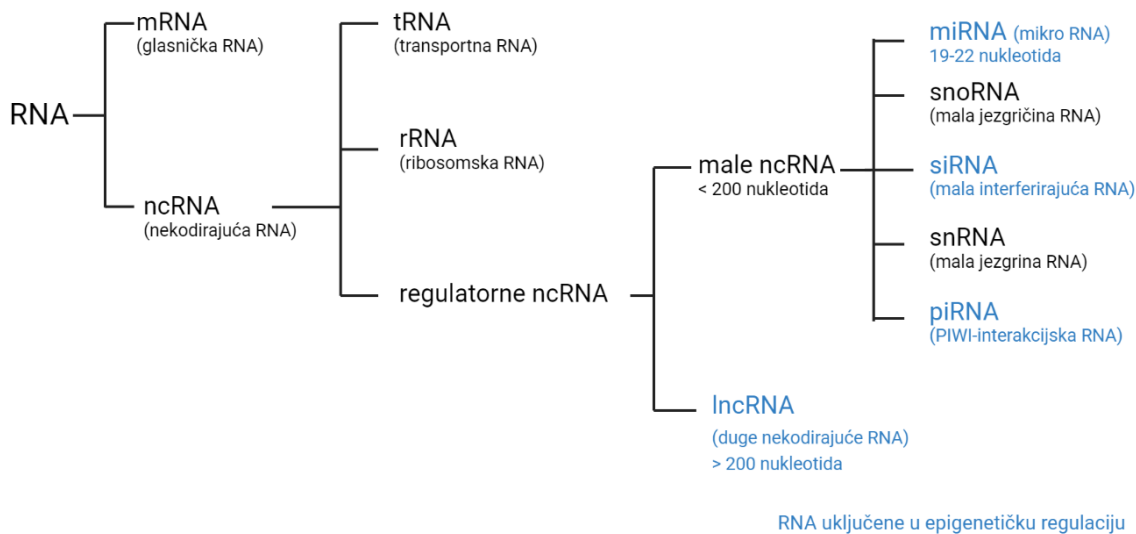


Slika 3: Utjecaj oblika kromatina na aktivnost gena. Izrađeno pomoću BioRendera (<https://www.biorender.com>).

3.2.1.4. Nekodirajuće RNA molekule (ncRNA)

Izraz nekodirajuća RNA (ncRNA) obuhvaća funkcionalne RNA molekule koje nastaju prepisivanjem DNA molekule, ali se ne prevode u proteine. To ne znači da takve RNA molekule ne kodiraju važne informacije ili da nemaju funkcije od vitalne važnosti za funkcioniranje stanice. Iako se pretpostavlja da većinu genskih informacija prenose proteini, novija istraživanja ukazuju na to da se većina genoma sisavaca i drugih složenih organizama prepisuje u ncRNA, od kojih se mnoge alternativno spajaju i/ili prerađuju u manje proizvode. Nekodirajuće RNA uključuju velik broj različitih regulatornih RNA molekula poznatih ili pak još uvijek ne utvrđenih funkcija. Prema

veličini mogu se podijeliti na duge nekodirajuće RNA (lncRNA) dužine veće od 200 nukleotida te na male ncRNA čija dužina ne prelazi 200 nukleotida (Slika 4). (75)

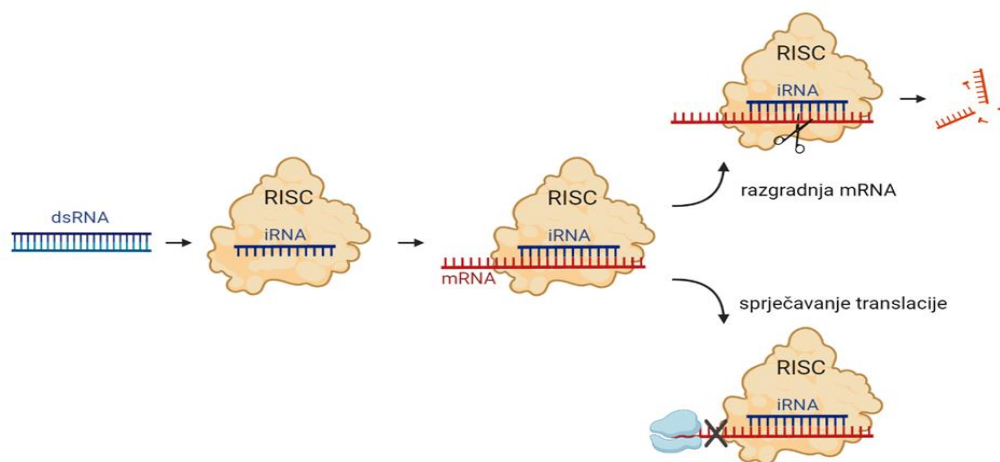


Slika 4. Podjela RNA molekula. Izrađeno pomoću BioRendera (<https://www.biorender.com>).

Mehanizmi epigenetičke regulacije zasnovani na molekulama RNA još uvijek su manje istraženi u usporedbi s mehanizmima metilacije DNA i modifikacija histona. Nekodirajuće RNA molekule, kao što su rRNA (ribosomska RNA), tRNA (transportna RNA), snRNA (mala jezgrina RNA) i snoRNA (mala jezgričina RNA), poznate su već duže vrijeme. (76) Ove RNA molekule imaju uloge u doradi RNA, translaciji, prepoznavanju specifičnih sekvenci na RNA supstratima te katalitičkim procesima. (77) Nekodirajuće RNA koje sudjeluju u epigenetičkoj regulaciji prvenstveno su lncRNA (duga nekodirajuća RNA), miRNA (mikro RNA), siRNA (mala interferirajuća RNA) i piRNA (PIWI-interakcijska RNA).

Najbolje proučene i opisane ncRNA molekule uključene u epigenetičku regulaciju su Xist RNA (X-neaktivni specifični prijepis) miRNA i siRNA. Molekula Xist je vrsta lncRNA molekule koja ima ključnu ulogu u održavanju utišanog X kromosoma kod sisavaca na način da se veže na utišani kromosom X i regrutira faktore koji induciraju formiranje heterokromatina. (78)

Druge dvije ncRNA: miRNA i siRNA sudjeluju u post-transkripcijskom nadzoru genske ekspresije specifičnim mehanizmom RNA posredovanja (engl. *RNA interference*; *RNAi*). Osnovni princip ovog mehanizma je vezanje i razgradnja mRNA molekula u citoplazmi stanice putem interakcije s komplementarnom dvolančanom interferirajućom RNA molekulom (slika 5). RNAi uključuje regulaciju ekspresije gena putem malih dvolančanih RNA molekula, nazvanih interferirajuće RNA (siRNA ili miRNA). Ove siRNA ili miRNA molekule se komplementarno povezuju s ciljnom mRNA molekulom, što dovodi do njenog degradiranja ili blokade translacije, čime se onemogućava sinteza određenog proteina koji kodira ciljni gen. RNAi igra važnu ulogu u obrani organizma od virusa, održava stabilnost genoma kroz eliminaciju transpozonskih transkripata, regulira sintezu proteina, te sudjeluje u modulaciji gena i modifikaciji kromosoma. (79).



Slika 5. Mehanizam RNA posredovanja. Izrađeno pomoću BioRendera (<https://www.biorender.com>).

3.3. Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme

Prehrana igra ključnu ulogu u utjecaju na ljudski organizam, osobito tijekom prenatalnog rasta i razvoja. Hrana koja se sastoji od životinjskih i biljnih izvora sadrži biološki aktivne spojeve koji imaju značajan utjecaj na razne biokemijske i fiziološke procese u tijelu. Ove tvari mogu biti od značaja pri formiranju epigenetičkih biljega koji pak mogu doprinijeti razvoju ili prevenciji određenih bolesti poput karcinoma. Također, utjecaj prehrane na promjene epigenetičkih biljega mogao bi se koristiti i u terapiji pojedinih bolesti, a istraživanja ovog područja, koja se u posljednje vrijeme intenzivno provode, svakim danom nastavljaju donositi nova saznanja koja će doprinijeti razvoju inovativnih metoda i lijekova za liječenje specifičnih bolesti kao što su određene vrste tumora. (80)

Uzimajući u obzir utjecaj prehrane na zdravlje, za očekivati je da specifične vrste prehrane, kao što je vegetarijanska prehrana, također mogu značajno utjecati na razvoj ili prevenciju određenih bolesti ili stanja u ljudi. Adventistička zdravstvena studija 2 veliko je kohortno istraživanje provedeno na 96000 ispitanika diljem Sjedinjenih Američkih Država i Kanade u razdoblju od 2002. i 2007. godine kojim je ispitivan utjecaj vegetarijanskih prehrambenih obrazaca na zdravlje i rizik od bolesti. (81) Istraživanje prikazuje odnos između vegetarijanske prehrane i nekoliko različitih zdravstvenih ishoda. Navedenim su istraživanjem vegetarijanski obrasci prehrane povezani s nižim indeksom tjelesne mase, nižom prevalencijom i incidencijom šećerne bolesti, nižom prevalencijom metaboličkog sindroma i njegovih sastavnih čimbenika, nižom prevalencijom hipertenzije, nižom smrtnošću i u nekim slučajevima, manjim rizikom od raka. (81,82)

3.3.1. Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme u karcinomima

Unatoč napretku u prevenciji i liječenju karcinoma, ova skupina bolesti ostaje jedan od vodećih uzroka smrtnosti u razvijenom svijetu. (58) Pojava karcinoma povezana je s više različitih genetičkih i ostalih čimbenika rizika. Budući da se zna kako određene navike i stil života mogu povećati rizik od obolijevanja od različitih vrsta karcinoma, potrebno je temeljitije razumijevanje čimbenika i mehanizama koji pridonose pojavi i razvoju karcinoma kako bi se razvila učinkovitija terapija.

Prethodno spomenutom Adventističkom zdravstvenom studijom 2 utvrđeno je kako među vegetarijanskom populacijom postoji znatno niža stopa pojave karcinoma. (81) Rezultati su pokazali značajno smanjenje rizika za sve vrste karcinoma zajedno te za karcinome gastrointestinalnog sustava u skupini vegetarijanaca (vegani, laktoovovegetarijanci, pescovegetarijanci i poluvegetarijanci) u usporedbi s nevegetarijancima. (81,82) Kada su četiri vegetarijanske skupine odvojeno uspoređene s nevegetarijanskom referentnom skupinom, kod vegana je potvrđen smanjeni rizik za sve vrste raka i za karcinome specifične za žene, dok je u laktoovovegetarijanaca utvrđen smanjeni rizik za karcinome gastrointestinalnog sustava. (83) Na temelju provedenih istraživanja uočava se povezanost vegetarijanske prehrane sa smanjenom pojavnošću karcinoma, međutim, razlog zbog kojeg vegetarijanci rjeđe obolijevaju od karcinoma još uvijek nije dovoljno razjašnjen. Pretpostavlja se da bi važnu ulogu mogla imati biljna hrana bogata polifenolima koji djeluju zaštitno. (84) Polifenoli su raznolika skupina sekundarnih metabolita koji se često nalaze u velikim količinama u biljkama, a uključeni su u različite metaboličke procese, zaštitu od UV zračenja, regulaciju rasta i zaštitu od patogena. U raznim biljnim vrstama do sada potvrđeno je preko 8000 polifenola, a brojna istraživanja, poput onog kojeg su C. Manach i suradnici proveli, potvrdila su njihove zdravstvene učinke. (85) Utvrđen je

njihov potencijalni zaštitni učinak protiv upala, oksidativnog stresa, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, astme, starenja, neurodegenerativnih i malignih bolesti. (86) Osim navedenog, visok unos dijetalnih vlakana može djelovati preventivno protiv karcinoma debelog crijeva. (87,88) Također, vegetarijanci izbjegavaju unos željeza iz hema, koje je povezano s formiranjem visoko citotoksičnih spojeva u debelom crijevu i s povećanjem rizika od karcinoma debelog crijeva. (89)

Osim promjena genetičkog materijala, kao što su npr. mutacije, u inicijaciji i napredovanju karcinoma važnu ulogu imaju i promjene epigenetičkih obrazaca. (90) Epigenom karcinoma karakteriziraju globalne promjene u obrascima metilacije DNA i modifikacije histona, kao i promijenjeni profili ekspresije enzima uključenih u modifikacije kromatina. Te epigenetičke promjene rezultiraju globalnom deregulacijom profila ekspresije gena što dovodi do razvoja i progresije bolesnih stanja. (91) Epigenetičke promjene mogu samostalno dovesti do utišavanja tumor supresorskih gena, ili pak mogu djelovati u kombinaciji sa štetnim genskim mutacijama, služeći kao „drugi udarac“ potreban za inicijaciju raka prema modelu "dva udarca" koji je predložio Alfred Knudson. (92) Osim inaktivacije tumor supresora, epigenetičke promjene također mogu potaknuti tumorigenezu aktiviranjem onkogeno. Događaji koji dovode do nastanka epigenetičkih abnormalnosti još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. S obzirom da su početak i progresija raka popraćeni značajnim promjenama u metilaciji DNA, upravo su ove epigenetičke modifikacije prve identificirane u ovoj bolesti. (93,94) Epigenom raka obilježen je globalnom hipometilacijom te hipermetilacijom promotora CpG otoka specifičnom za mjesto. Dok se temeljni mehanizmi koji pokreću ove globalne promjene još istražuju, nedavne studije pokazuju da se neke od njih događaju vrlo rano u razvoju raka i mogu doprinijeti inicijaciji raka. (95) Stanice raka također pokazuju raširene promjene u obrascima acetilacije i metilacije histona. Promjene u obrascima

metilacije histona H3K9 i H3K27 povezane su s nenormalnim utišavanjem gena u različitim oblicima raka. (96,97) Deregulacija HMT-ova odgovornih za dodavanje metilnih skupina na specifične histonske ostatke, rezultira njihovom promijenjenom distribucijom u karcinomu i dovodi do nenormalnog utišavanja tumor supresorskih gena. Tako je primjerice, HMT EZH2, prekomjerno izražen kod karcinoma dojke i prostate (96), dok su povećane razine HMT G9a pronađene kod karcinoma jetre, a uključene su u održavanje malignog fenotipa vjerojatno kroz modulaciju strukture kromatina. (98,99) Kromosomske translokacije HMT MLL dovode do ektopične ekspresije različitih homeodomenskih (Hox) gena te igraju ključnu ulogu u progresiji leukemije. (100) Osim HMT-ova, lizin-specifične demetilaze koje rade u koordinaciji s HMT-ima kako bi održale globalne obrasce metilacije histona također su uključene u napredovanje raka. (101)

Budući da je epigenetika novija grana medicine, nema dovoljno istraživanja o utjecaju vegetarijanske prehrane na epigenom, ali s obzirom na sve što se do sada zna, jedno od objašnjenja brojnih benefita vegetarijanske prehrane leži upravo u njenom utjecaju na epigenetičke modifikacije. Posljednjih godina pridaje se značajna pozornost biljnim polifenolima u onkoterapiji. Sve više dokaza ukazuje na to da polifenoli imaju antitumorske učinke kod različitih vrsta raka. (102) Međutim, njihove regulatorne strukture ostaju još nepoznate. Jedan od predloženih mehanizama podrazumijeva djelovanje dugih nekodirajućih RNA (lncRNA) molekula koje su identificirane u regulaciji različitih oblika tumorigeneze i razvoja tumora. Pretpostavlja se da bi polifenoli mogli utjecati na određene lncRNA molekule te time dovesti do značajnih promjena epigenetičkih obrazaca.

3.3.2. Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme u kardiovaskularnim bolestima

Unatoč napretku u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti (KVB), ova skupina multifaktorijskih poremećaja ostaje vodeći uzrok smrtnosti u cijelom svijetu. KVB je povezana s više različitih genetičkih i ostalih čimbenika rizika; međutim, poznati okolišni i genetički utjecaji mogu objasniti samo mali dio varijabilnosti rizika od kardiovaskularnih bolesti, što je glavna prepreka za njihovu prevenciju i liječenje. Potrebno je temeljitije razumijevanje čimbenika koji pridonose KVB kako bi se razvila učinkovitija i isplativija terapija.

Pojedine komponente vegetarijanske prehrane imaju dokazane učinke na kardiovaskularni sustav. Izoflavoni, prisutni u soji, imaju antioksidativno djelovanje te također poboljšavaju funkciju endotela i elastičnost arterija. (103,104) Soja povoljno djeluje na zdravlje srca jer smanjuje razinu ukupnog i LDL kolesterola za oko 13%, triglicerida za 10%, sprječava oksidaciju LDL lipoproteina i povećava razinu HDL kolesterola. (105,106) Također, konzumacija soje dovodi do sniženja krvnog tlaka te smanjenja razine homocisteina u krvi, koji je faktor rizika za koronarnu bolest srca. (107–109)

Epigenetika se pokazala kao jedno od područja koje najviše obećava i koje bi moglo riješiti neke od praznina u trenutnom znanju o interakciji između okoliša i razvoja KVB. Epigenetički mehanizmi, uključujući DNA metilaciju, modifikacije histona i promjene mikroRNA, omogućuju stanicima da brzo odgovore na promjene u okolišu. Brojni čimbenici rizika za KVB, kao što su prehrana, pušenje, zagađenje, stres i cirkadijani ritam, povezani su s modifikacijom epigenetičkih mehanizama. Daljnje ispitivanje ovih mehanizama moglo bi dovesti do ranije prevencije i razvoja nove terapije za KVB. (110)

Posljednjih nekoliko godina, studije provedene na ljudima, životinjskim modelima i kultiviranim stanicama dale su važne i nove uvide u mehanizme pomoću kojih izoflavoni iz hrane pružaju zaštitu od kardiovaskularnih bolesti zahvaljujući svojoj sposobnosti da aktiviraju signalne putove koji dovode do povećane bioraspoloživosti NO i regulacije faze II i ekspresiju antioksidativnog enzima preko redoks osjetljivog transkripcijskog faktora (Nrf2). (111) U kontekstu epigenetike, specifični sojini izoflavoni mogu dovesti do demetilacije specifičnih mjesta u genomu čime utječu na aktivaciju gena kao što je Nrf2. Osim toga, citoprotektivni učinci izoflavona mogu se objasniti i njihovom sposobnošću inhibiranja aktivnosti histonskih acetiltransferaze i DNA metiltransferaza. Također, u sojinom zrnu i ulju, lanenom sjemenu i ulju, orasima i sl. nalazi se višestruko nezasićena alfa-linoleinska masna kiselina (ALA). (112) ALA ima brojne povoljne učinke na razvoj ateroskleroze i koronarne bolesti srca (23). Također je prethodnik endogene sinteze drugih masnih kiselina iz omega-3 grupe, među kojima su najpoznatije dugolančane EPA i DHA, koje također pokazuju brojne pozitivne učinke. (113) Jedan od predloženih mehanizama kojima DHA djeluje jest i povećanje razine H3K9ac i smanjene razine HDAC1, 2 i 3, što sugerira da potiče ekspresiju gena. (114)

3.3.3. Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme u pretilosti

Pretilost je epidemijska bolest koja prijeto preplaviti zdravstvene resurse povećanjem učestalosti dijabetesa, srčanih bolesti, hipertenzije i raka. Budući da problem debljine postaje sve veći u razvijenom svijetu važno je poznavati epigenetičke mehanizme koji mogu imati utjecaja u debljini kako bi se unaprijedila adekvatna prevencija i terapija ove ozbiljne bolesti. (115)

Utjecaj vegetarijanske prehrane na debljinu istraživana je brojnim studijama. U adventističkoj populaciji, gdje 40% osoba slijedi vegetarijansku prehranu, primijećena je povezanost vegetarijanstva s nižim ITM. (8) Različite epidemiološke studije pokazale su da je vegetarijanska prehrana povezana s nižim ITM i smanjenom prevalencijom pretilosti kod odraslih i djece. (116) Meta-analiza studija o vegetarijanskoj prehrani odraslih procijenila je smanjenu razliku u težini od 7,6 kg za muškarce i 3,3 kg za žene, što je rezultiralo 2 boda nižim ITM (u kg/m²). (117)

Napredak tehnologije omogućio je bolje razumijevanje epigenoma, doveo je do porasta broja studija koje istražuju ulogu epigenoma u pretilosti. Postoje dokazi da izloženost specifičnim okolišnim čimbenicima tijekom ranog života može izazvati trajne promjene u epigenomu, što može dovesti do povećanog rizika od pretilosti kasnije u životu. (118)

Mjerenja porođajne težine često se koriste za procjenu intrauterinog rasta i razvoja, a povezanost porođajne težine s pojavom bolesti u odrasloj dobi često je ispitivana i retrospektivnim studijama. (119) Jedno od objašnjenja utvrđene povezanosti jest i hipoteza da rani utjecaji okoliša izazivaju epigenetičke varijacije, čime trajno utječu na metabolizam i rizik od kroničnih bolesti. Konkretno, kod pretilosti je pokazano da pretile majke imaju veći rizik da imaju pretilu djecu. (120) Također, pokazalo se da klinička intervencija za izazivanje gubitka tjelesne mase kod majke može imati pozitivan učinak na smanjenje rizika od pretilosti kod potomaka. (121) Iako točan mehanizam još nije utvrđen, moguće je da poremećaji metilacije nastali tijekom fetalnog razvoja nastaju kao posljedica nedostatka prehrambenih donora metilnih skupina. (122,123).

Jedno od većih istraživanja na ovu temu pregledno je istraživanje S. J. van Dijka i suradnika. (124) U navedenom istraživanju provedeno je elektroničko pretraživanje svih relevantnih članaka,

objavljenih između rujna 2008. i rujna 2013. godine. Rezultati nisu pokazali dosljedne dokaze o povezanosti globalne metilacije i pretilosti, no identificirana su višestruka različito metilirana mjesta povezana s pretilošću. U skladu s time, istraživanjem S. J. van Dijka i suradnika, primijećene su promjene u metilaciji na određenim mjestima, a utvrđeno je i nekoliko metiliranih regija čije je postojanje pri rođenju povezano s pretilošću u kasnijem životu. Općenito, ovim su istraživanjem identificirani prvi potencijalni epigenetički markeri za pretilost koji se mogu otkriti pri rođenju čime je postignut značajan napredak u području epigenetike i pretilosti. (118) Navedena saznanja mogu doprinijeti predviđanju rizika od pretilosti pojedinca u mlađoj životnoj dobi što otvara mogućnosti za uvođenje ciljanih strategija prevencije. Također je postalo jasno da se pojedine epigenetičke oznake mogu mijenjati, promjenom izloženosti određenim čimbenicima tijekom embrionalnog razvoja, ali i promjenama načina života u odrasloj dobi. Navedeno implicira postojanje mogućnosti postnatalnog interveniranja kako bi se modificirali eventualni nepovoljni epigenetički profili. (119,120)

Također, istraživanjem F. L. Milesa i suradnika otkrivene su specifične razlike u metilaciji gena i CpG mjesta između vegana i nevegetarijanca, čime su postavljeni temelji za identifikaciju transkripcijskih promjena i molekularnih funkcija povezanih s postavljanjem obrazaca metilacije pod utjecajem prehrane. (125)

3.3.4. Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme u šećernoj bolesti

Dijabetes melitus heterogena je skupina poremećaja karakterizirana hiperglikemijom zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka u proizvodnji ili djelovanju inzulina. (126) Kronična hiperglikemija povezana je s oštećenjem krajnjih organa, disfunkcijom i zatajenjem, uključujući

mrežnicu, bubrege, živčani sustav, srce i krvne žile. Liječenje šećerne bolesti ovisi o etiopatogenezi i najčešće se dijeli na dijabetes melitus tipa 1 i 2. Postoji veća sklonost hiperglikemiji kod pojedinaca s istodobnom genetskom predispozicijom ili istodobnom terapijom lijekovima poput kortikosteroida.

Makrovaskularne komplikacije poput ateroskleroze, infarkta miokarda i moždanog udara te mikrovaskularne komplikacije poput nefropatije, retinopatije i neuropatije glavni su uzroci povećanog morbiditeta i mortaliteta kod dijabetesa tipa 1 i tipa 2. Povećana upala, oksidativni stres i fibroza uobičajene su značajke kod većine komplikacija dijabetesa.

Iako su opsežne studije ispitivale biokemijske putove koji dovode do ekspresije upalnih, profibrotičkih i drugih patoloških gena, kao i genetske čimbenike povezane s dijabetesom i povezanim komplikacijama, puno se manje zna o doprinosu epigenetičkih promjena koje se događaju bez promjena u DNA sekvencama. (127) Čimbenici okoliša, način života i nepravilna prehrana koji su uključeni u patogenezu šećerne bolesti mogu utjecati na epigenetička stanja. Epigenetičke modifikacije, uključujući metilaciju DNA i modifikacije histona, mogu dovesti do promjena u transkripciji gena kao odgovor na podražaje iz okoline ili pak surađivati s nekodirajućim RNA molekulama. Epigenetika je također uključena u fenomen „metaboličkog pamćenja“, kod kojeg prethodne epizode loše glikemijske kontrole mogu dovesti do kontinuiranog rizika od komplikacija unatoč kasnijoj normalizaciji glukoze.

Vegetarijanska prehrana zadovoljava prehrambene smjernice za pacijente s dijabetesom (128), a prethodno je dokazano da prehrana temeljena na biljkama smanjuje rizik od dijabetesa tipa 2. (8)

Vegetarijanska prehrana može imati zaštitni učinak protiv šećerne bolesti putem smanjenja ITM i povećanja unosa dijetalnih vlakana, što značajno poboljšava osjetljivost na inzulin. (129)

Budući da dijetalna vlakna poboljšavaju osjetljivost na inzulin njihova svakodnevna upotreba može pomoći u prevenciji i regulaciji šećerne bolesti. Dijetalna vlakna su neprobavljiva komponenta hrane dobivena iz biljaka, koja su korisna za probavu i apsorpciju hranjivih tvari. (130,131) Dokazano je da prehrambena vlakna olakšavaju stvaranje kratkolančanih masnih kiselina (butirat), a postoji pozitivna linearna korelacija između razine butirata i acetilacije histona u epitelnim stanicama debelog crijeva. (132) U posljednjem desetljeću razjašnjeno je nekoliko učinaka butirata, uključujući protuupalne učinke, učinke na debljinu i šećernu bolest. (133–136). Jedna od glavnih funkcija butirata koja je uključena u epigenetičku regulaciju ekspresije gena inhibira HDAC. (137,138) Konkretno, tretman stanica butiratom rezultira hiperacetilacijom histona, a sam butirat inhibira aktivnost klase I HDAC u stanicama sisavaca. Ovi nalazi sugeriraju da su prehrambena vlakna učinkovita komponenta hrane koja može regulirati epigenetičke preinake. Budući da debljina može dovesti do pojave šećerne bolesti, utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme u obje ove bolesti djeluje slično te tvari biljnog podrijetla djeluju protektivno u obje bolesti.

3.3.5. Utjecaj vegetarijanske prehrane na epigenetičke mehanizme u starenju

Starenje karakterizira fizički pad u biološkom funkcioniranju što rezultira progresivnim rizikom od smrtnosti s vremenom. Kao biološki fenomen, podupire ga disregulacija mnoštva složenih procesa. U posljednje vrijeme, međutim, sve više dokaza povezuje epigenetičke mehanizme, poput DNA metilacije s patologijama starenja, uključujući rak, kardiovaskularne bolesti i

Alzheimerovu bolest. (139) Nedavni napredak u istraživanju snažno ukazuje na epigenetičke mehanizme kao ključne sastavnice ljudskog starenja i patologije koja nastaje starenjem. (140)

Obilježja starenja čine međusobno povezanu mrežu osnovnih mehanizama koji mogu biti modulirani različitim čimbenicima načina života, uključujući prehrambene navike. Istraživanje O. M. Shannona i suradnika imalo je za cilj sažeti dostupne dokaze o ulozi različitih obrazaca prehrane na obilježja starenja. (141) Pri tom su potencijalne dobrobiti prehrane bazirane na biljnim tvarima povezane s izazivanjem različitih epigenetičkih promjena, gubitkom proteostaze, promijenjenom funkcijom mitohondrija i izmjenama u međustaničnoj komunikaciji.

4. Rasprava

Proučavanje vegetarijanstva u kontekstu prevencije i liječenja suvremenih bolesti koje je utvrdilo brojne korisne utjecaje vegetarijanske prehrane na ljudsko zdravlje te prevenciju mnogih suvremenih bolesti značajno je izmijenilo percepciju vegetarijanstva kao prehrambenog izbora. (19) Vegetarijanci u industrijaliziranim zemljama mogu lako i jednostavno doći do odgovarajućih izvora hrane, a istovremeno su klinički nedostaci ovakve vrste prehrane rijetki. (142) Veganstvo, kao restriktivniji oblik vegetarijanske prehrane, nosi određene rizike, no i oni se mogu jednostavno izbjeći educiranjem i pravilnim planiranjem prehrane, uz istovremeno zadržavanje brojnih zdravstvenih dobrobiti. Glavne zdravstvene prednosti vegetarijanske prehrane većinom proizlaze iz nižih vrijednosti ITM u vegetarijanaca u odnosu na nevegetarijance. (15)

Epigenetičke modifikacije djeluju sinergistički kako bi regulirale funkciju genoma, mijenjajući lokalnu strukturnu dinamiku kromatina, s posebnim naglaskom na kontrolu kompaktnosti i pristupačnosti pojedinih gena. Interakcija ovih modifikacija stvara složeni "epigenetički krajolik" koji regulira način na koji se genom sisavaca manifestira u različitim tipovima stanica, tijekom različitih stadija razvoja i u bolestima, uključujući karcinome. (39–41) S obzirom na reverzibilnost epigenetičkih promjena one omogućavaju organizmu prilagodbu različitim podražajima i uvjetima. Hrana, bilo životinjskog, bilo biljnog porijekla, sadrži različite biološki aktivne spojeve koji imaju značajan utjecaj na razne biokemijske i fiziološke procese u tijelu. Između ostalog, ti spojevi utječu na formiranje epigenetičkih biljega koji potencijalno mogu pridonijeti razvoju, ali i prevenciji određenih bolesti. (80)

Prema Adventističkoj zdravstvenoj studiji, najvećem istraživanju koje je ispitivalo zdravstvene učinke vegetarijanske prehrane, vegetarijanske prehrambene navike su povezane s nižim ITM, manjom učestalošću hipertenzije, smanjenom učestalošću metaboličkog sindroma i njegovih komponenti, manjom prevalencijom i incidencijom šećerne bolesti, nižom stopom smrtnosti i u određenim slučajevima, smanjenim rizikom od karcinoma. (81)

5. Zaključak

Biološki aktivni spojevi koji se nalaze u hrani biljnog i životinjskog porijekla imaju značajan utjecaj na razne biokemijske i fiziološke procese u tijelu jer te tvari sudjeluju u formiranju epigenetičkih biljega koji mogu doprinijeti razvoju određenih bolesti ili ih pak prevenirati. Poznavanje različitih modifikacija epigenetičkih biljega moglo bi uvelike pomoći u prevenciji i terapiji različitih bolesti. Upravo zbog toga će istraživanja koja se u sve većem broju provode u ovom području vrlo vjerojatno voditi ka razvoju inovativnih metoda i/ili lijekova za liječenje specifičnih bolesti uključujući i rak. Do danas je brojnim istraživanja pokazano da vegetarijanski način prehrane može preventivno djelovati na pojavu kroničnih bolesti poput dijabetesa, hipertenzije, debljine, karcinoma itd. (81) Pozitivni preventivni učinak uglavnom se pripisuje polifenolima i drugim spojevima koji se nalaze u biljnoj hrani, a koje imaju potencijalni zaštitni učinak protiv upala, oksidativnog stresa, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, astme, starenja, neurodegenerativnih i malignih bolesti. No, osim ovog načina djelovanja, sve je veći broj istraživanja koja govore u prilog tome da aktivne tvari prisutne u većoj količini u namirnicama biljnog porijekla dovode do specifičnih epigenetičkih promjena koje posljedično, regulacijom aktivnosti specifičnih gena, mogu objasniti potencijalne pozitivne učinke vegetarijanske prehrane. Primjer nekih bioaktivnih tvari o kojima je bilo riječ prethodno u poglavlju su flavonoidi, polifenoli, nezasićene masne kiseline te dijetalna vlakna. Konzumacijom hrane koja sadrži spomenute tvari dolazi do epigenetičkih promjena koje mogu povoljno djelovati na zaštitu organizma od određenih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, debljina te karcinomi. (111)

6. Sažetak

Vegetarijanstvo je prehrambeni izbor koji podrazumijeva isključivanje mesa, ribe i morskih plodova iz prehrane. Vegetarijanci se uglavnom oslanjaju na biljnu hranu, uključujući voće, povrće, žitarice, mahunarke, orašaste plodove i sjemenke, kao izvor nutrijenata. U posljednje vrijeme diljem svijeta primjećuje se porast popularnosti vegetarijanskog stila života.

Epigenetika se temelji na promjenama koje se događaju izvan DNA sekvence, a obuhvaća modifikacije u ekspresiji gena. Epigenetičke modifikacije igraju ključnu ulogu u normalnom razvoju i održavanju zdravlja, no isto tako mogu biti povezane s raznim bolestima. Svaka izmjena epigenetičkih modifikacija može rezultirati nenormalnom aktivacijom ili utišavanjem gena, što može dovesti do pojave bolesti.

Vegetarijanski stil prehrane povezan je s nižim indeksom tjelesne mase, nižom prevalencijom dijabetesa i hipertenzije, nižom prevalencijom metaboličkog sindroma i njegovih sastavnih čimbenika, nižom smrtnošću te nižom incidencijom karcinoma u usporedbi s općom populacijom.

Ključne riječi: debljina, dijabetes, epigenetika, epigenetički mehanizmi, karcinom, vegetarijanstvo

7. Summary

Vegetarianism is a dietary choice that excludes meat, fish and seafood from the diet. Vegetarians rely mainly on plant foods, including fruits, vegetables, grains, legumes, nuts and seeds, as a source of nutrients. Recently, there has been an increase in the popularity of the vegetarian lifestyle around the world.

Epigenetics is based on changes that occur outside the DNA sequence, and includes modifications in gene expression. Epigenetic modifications play a key role in normal development and health maintenance, but they can also be associated with various diseases. Any change in epigenetic modifications can result in abnormal gene activation or silencing, which can lead to disease.

Vegetarian eating style is associated with lower body mass index, lower prevalence of diabetes and hypertension, lower prevalence of metabolic syndrome and its component factors, lower mortality and lower incidence of cancer compared to the general population.

Key words: cancer, diabetes, epigenetic mechanisms, epigenetics, vegetarianism

8. Literatura

1. Key TJ, Appleby PN, Rosell MS. Health effects of vegetarian and vegan diets. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2006 Feb 7;65(1):35–41.
2. Bagić I. Utjecaj prehrane majke na epigenom djeteta [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015 [Citirano 10.04.2023]. Dostupno na: <https://repositorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A559/datastream/PDF/view>
3. Silva LBAR, Pinheiro-Castro N, Novaes GM, Pascoal G de FL, Ong TP. Bioactive food compounds, epigenetics and chronic disease prevention: Focus on early-life interventions with polyphenols. *Food Research International*. 2019 Nov;125:108646.
4. Hrvatska enciklopedija [Internet]. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža, Inc.; 2021. [Citirano 15.4.2023.]. Dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=64071>
5. Olfert MD, Wattick RA. Vegetarian Diets and the Risk of Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018 Nov 18;18(11):101.
6. Martins Y, Pliner P, O'Connor R. Restrained Eating Among Vegetarians: Does a Vegetarian Eating Style Mask Concerns About Weight? *Appetite*. 1999 Feb;32(1):145–54.
7. Lea E, Worsley A. The cognitive contexts of beliefs about the healthiness of meat. *Public Health Nutr*. 2002 Feb 2;5(1):37–45.
8. American Dietetic Association; Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(6):748-65.

9. Nebl J, Schuchardt JP, Wasserfurth P, Haufe S, Eigendorf J, Tegtbur U, et al. Characterization, dietary habits and nutritional intake of omnivorous, lacto-ovo vegetarian and vegan runners – a pilot study. *BMC Nutr.* 2019 Dec 3;5(1):51.
10. Leitzmann C. Vegetarian nutrition: past, present, future. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:496S-502S.
11. How Often Do Americans Eat Vegetarian Meals? [Internet] Faunalytics 2013 [Citirano 15.4.2023.]. Dostupno na: https://faunalytics.org/how-often-do-americans-eat-vegetarian-meals-and-how-many-adults-in-the-u-s-are-vegetarian/#:~:text=This%20survey%20found%20th%20almost,veg*ns%20in%20the%20US.
12. Istraživanje javnog mnijenja 2007. godine [Internet]. Udruga Prijatelj životinja. 2007 [Citirano 12.4.2023.]. Dostupno na: <https://www.prijatelji-zivotinja.hr/index.hr.php?id=1208>
13. Kris-Etherton PM, Pearson TA, Wan Y, Hargrove RL, Moriarty K, Fishell V, et al. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1999 Dec;70(6):1009–15.
14. Franz MJ, Bantle JM, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. American diabetes association position statement: evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc.* 2002 Jan;102(1):109–18.
15. Appleby PN, Thorogood M, Mann JI, Key TJ. The Oxford Vegetarian Study: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1999 Sep;70(3):525S-531S.
16. Messina MJ, Messina VL. *The Dietitians Guide to Vegetarian Diets: Issues and Applications.* Gaithersburg, MD: Aspen Publishers; 1996

17. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA*. 1979 Dec 7;242(23):2562–71.
18. Fraser GE. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. *Am J Clin Nutr*. 1999 Sep;70(3):532S-538S.
19. Sabaté J. The contribution of vegetarian diets to health and disease: a paradigm shift? *Am J Clin Nutr*. 2003 Sep;78(3):502S-507S.
20. Lusk JL, Norwood FB. Some Economic Benefits and Costs of Vegetarianism. *Agric Resour Econ Rev*. 2009 Oct 15;38(2):109–24.
21. Herrmann W, Schorr H, Purschwitz K, Rassoul F, Richter V. Total homocysteine, vitamin B(12), and total antioxidant status in vegetarians. *Clin Chem*. 2001 Jun;47(6):1094–101.
22. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Feb 29;2020(3).
23. Connor WE. α -Linolenic acid in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):827–8.
24. Šatalić Z. Vegetarijanska prehrana, nutritivni status vitamina B skupine i razina homocisteina kao čimbenici rizika za pojavu osteoporoze. [Doktorski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2009
25. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-Analysis of the Effects of Soy Protein Intake on Serum Lipids. *New England Journal of Medicine*. 1995 Aug 3;333(5):276–82.

26. Wu H, Dwyer KM, Fan Z, Shircore A, Fan J, Dwyer JH. Dietary fiber and progression of atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *Am J Clin Nutr.* 2003 Dec;78(6):1085–91.
27. Tillotson J, Grandits G, Bartsch G, Stamler J. Relation of dietary fiber to blood lipids in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr.* 1997 Jan;65(1):327S-337S.
28. Broekmans WMR, Klöpping-Ketelaars IAA, Schuurman CRWC, Verhagen H, van den Berg H, Kok FJ, et al. Fruits and Vegetables Increase Plasma Carotenoids and Vitamins and Decrease Homocysteine in Humans. *J Nutr.* 2000 Jun;130(6):1578–83.
29. Craig W. Iron status of vegetarians. *Am J Clin Nutr.* 1994 May;59(5):1233S-1237S.
30. Jablonka E, Lamb MJ. The Changing Concept of Epigenetics. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jan 24;981(1):82–96.
31. Tronick E, Hunter RG. Waddington, Dynamic Systems, and Epigenetics. *Front Behav Neurosci.* 2016 Jun 10;10.
32. Trošelj Gall K, Novak Kujundžić R, Grbeša I. Epigenetika i fiziologija gena. *Medicina Fluminensis* 2009; 45(2):127-135
33. Waterland RA. Epigenetic mechanisms and gastrointestinal development. *J Pediatr.* 2006 Nov;149(5):S137–42.
34. Epigenomics [Internet]. US National Institutes of Health, NIH Common Fund. 2019 [Citirano 15.4.2023.]. Dostupno na: <http://nihroadmap.nih.gov/epigenomics/>
35. Craig JM. *Identically Different: Why You Can Change Your Genes* Tim Spector. London, UK: Weidelfeld & Nicolson. 293 pp. e-book/336pp. Hardcover, ISBN 0297866311. *Twin Research and Human Genetics.* 2013;16(1):495-496.

36. Barrero MJ, Boué S, Izpisúa Belmonte JC. Epigenetic Mechanisms that Regulate Cell Identity. *Cell Stem Cell*. 2010 Nov;7(5):565–70.
37. Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature*. 1997 Sep;389(6648):251–60.
38. Felsenfeld G, Boyes J, Chung J, Clark D, Studitsky V. Chromatin structure and gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996 Sep 3;93(18):9384–8.
39. Jones PA, Baylin SB. The Epigenomics of Cancer. *Cell*. 2007 Feb;128(4):683–92.
40. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The Mammalian Epigenome. *Cell*. 2007 Feb;128(4):669–81.
41. Suzuki MM, Bird A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. *Nat Rev Genet*. 2008 Jun;9(6):465–76.
42. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16(1):6–21.
43. Takai D, Jones PA. Comprehensive analysis of CpG islands in human chromosomes 21 and 22. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002 Mar 19;99(6):3740–5.
44. Wang Y, Leung FCC. An evaluation of new criteria for CpG islands in the human genome as gene markers. *Bioinformatics*. 2004 May 1;20(7):1170–7.
45. Nan X, Ng HH, Johnson CA, Laherty CD, Turner BM, Eisenman RN, et al. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature*. 1998 May;393(6683):386–9.
46. Kim GD. Co-operation and communication between the human maintenance and de novo DNA (cytosine-5) methyltransferases. *EMBO J*. 2002 Aug 1;21(15):4183–95.

47. Monk M, Adams RLP, Rinaldi A. Decrease in DNA methylase activity during preimplantation development in the mouse. *Development*. 1991 May 1;112(1):189–92.
48. Law JA, Jacobsen SE. Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals. *Nat Rev Genet*. 2010 Mar 9;11(3):204–20.
49. Mayer W, Niveleau A, Walter J, Fundele R, Haaf T. Demethylation of the zygotic paternal genome. *Nature*. 2000 Feb;403(6769):501–2.
50. Pastor WA, Aravind L, Rao A. TETonic shift: biological roles of TET proteins in DNA demethylation and transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013 Jun 23;14(6):341–56.
51. Kim GD. Co-operation and communication between the human maintenance and de novo DNA (cytosine-5) methyltransferases. *EMBO J*. 2002 Aug 1;21(15):4183–95.
52. Prendergast GC, Ziff EB. Methylation-Sensitive Sequence-Specific DNA Binding by the c-Myc Basic Region. *Science (1979)*. 1991 Jan 11;251(4990):186–9.
53. Watt F, Molloy PL. Cytosine methylation prevents binding to DNA of a HeLa cell transcription factor required for optimal expression of the adenovirus major late promoter. *Genes Dev*. 1988 Sep;2(9):1136–43.
54. Jones PL, Veenstra GJC, Wade PA, Vermaak D, Kass SU, Landsberger N, et al. Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nat Genet*. 1998 Jun;19(2):187–91.
55. Le Hir H, Nott A, Moore MJ. How introns influence and enhance eukaryotic gene expression. *Trends Biochem Sci*. 2003 Apr;28(4):215–20.

56. Rodriguez J, Frigola J, Vendrell E, Risques RA, Fraga MF, Morales C, et al. Chromosomal Instability Correlates with Genome-wide DNA Demethylation in Human Primary Colorectal Cancers. *Cancer Res.* 2006 Sep 1;66(17):8462–9468.
57. Eden A, Gaudet F, Waghmare A, Jaenisch R. Chromosomal Instability and Tumors Promoted by DNA Hypomethylation. *Science (1979)*. 2003 Apr 18;300(5618):455–455.
58. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet.* 2002 Jun;3(6):415–28.
59. Howard G, Eiges R, Gaudet F, Jaenisch R, Eden A. Activation and transposition of endogenous retroviral elements in hypomethylation induced tumors in mice. *Oncogene.* 2008 Jan 10;27(3):404–8.
60. Ehrlich M. The ICF syndrome, a DNA methyltransferase 3B deficiency and immunodeficiency disease. *Clinical Immunology.* 2003 Oct;109(1):17–28.
61. Ramakrishnan V. HISTONE STRUCTURE AND THE ORGANIZATION OF THE NUCLEOSOME. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 1997 Jun;26(1):83–112.
62. Kouzarides T. Chromatin Modifications and Their Function. *Cell.* 2007;128(4):693–705.
63. Hebbes TR, Thorne AW, Crane-Robinson C. A direct link between core histone acetylation and transcriptionally active chromatin. *EMBO J.* 1988 May;7(5):1395–402.
64. Ringrose L, Paro R. Polycomb/Trithorax response elements and epigenetic memory of cell identity. *Development.* 2007 Jan 15;134(2):223–32.
65. Mikkelsen TS, Ku M, Jaffe DB, Issac B, Lieberman E, Giannoukos G, et al. Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. *Nature.* 2007 Aug 1;448(7153):553–60.

66. Haberland M, Montgomery RL, Olson EN. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat Rev Genet.* 2009 Jan;10(1):32–42.
67. Shi Y. Histone lysine demethylases: emerging roles in development, physiology and disease. *Nat Rev Genet.* 2007 Nov;8(11):829–33.
68. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nat Rev Genet.* 2009 May;10(5):295–304.
69. Tachibana M, Matsumura Y, Fukuda M, Kimura H, Shinkai Y. G9a/GLP complexes independently mediate H3K9 and DNA methylation to silence transcription. *EMBO J.* 2008 Oct 22;27(20):2681–90.
70. Lehnertz B, Ueda Y, Derijck AAHA, Braunschweig U, Perez-Burgos L, Kubicek S, et al. Suv39h-Mediated Histone H3 Lysine 9 Methylation Directs DNA Methylation to Major Satellite Repeats at Pericentric Heterochromatin. *Current Biology.* 2003 Jul;13(14):1192–200.
71. Zhao Q, Rank G, Tan YT, Li H, Moritz RL, Simpson RJ, et al. PRMT5-mediated methylation of histone H4R3 recruits DNMT3A, coupling histone and DNA methylation in gene silencing. *Nat Struct Mol Biol.* 2009 Mar 22;16(3):304–11.
72. Estève PO, Chin HG, Benner J, Feehery GR, Samaranyake M, Horwitz GA, et al. Regulation of DNMT1 stability through SET7-mediated lysine methylation in mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2009 Mar 31;106(13):5076–81.
73. Wang J, Hevi S, Kurash JK, Lei H, Gay F, Bajko J, et al. The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation. *Nat Genet.* 2009 Jan 21;41(1):125–9.

74. Fuks F, Hurd PJ, Wolf D, Nan X, Bird AP, Kouzarides T. The Methyl-CpG-binding Protein MeCP2 Links DNA Methylation to Histone Methylation. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 Feb;278(6):4035–40.
75. Mattick JS, Makunin I V. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet*. 2006;15(suppl_1):R17–29.
76. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (ur.) (2008) *Molecular Biology of the Cell*. 5th ed. Garland Science, New York.
77. Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. *Heredity (Edinb)*. 2010 Jul 12;105(1):4–13.
78. Östlund Farrants A. K. Epigenetic Regulation of Nucleolar Functions. In: *Chromatin Regulation and Dynamics*. Elsevier; 2017. p. 235–74.
79. Pehar S. Epigenetika i bolesti [Završni rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet; 2012. [Citirano 15.05.2023]. Dostupno na: <https://zir.nsk.hr/islandora/object/pmf%3A4370/datastream/PDF/view>
80. Oršulić A. Ishrana i epigenom [Završni rad]. Osijek: Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju; 2017. [Citirano 15.05.2023]. Dostupno na: <https://repositorij.biologija.unios.hr/islandora/object/bioos%3A228/datastream/PDF/view>
81. Butler TL, Fraser GE, Beeson WL, Knutsen SF, Herring RP, Chan J, et al. Cohort Profile: The Adventist Health Study-2 (AHS-2). *Int J Epidemiol*. 2008 Apr;37(2):260–5.
82. Orlich MJ, Fraser GE. Vegetarian diets in the Adventist Health Study 2: a review of initial published findings. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jul;100:353S–358S.

83. Tantamango-Bartley Y, Jaceldo-Siegl K, Fan J, Fraser G. Vegetarian Diets and the Incidence of Cancer in a Low-risk Population. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2013 Feb 1;22(2):286–94.
84. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):727–47.
85. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jan;81(1):230S-242S.
86. Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2005 Jun;45(4):287–306.
87. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, Guillén-Rodríguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB, et al. Lack of Effect of a High-Fiber Cereal Supplement on the Recurrence of Colorectal Adenomas. *New England Journal of Medicine*. 2000 Apr 20;342(16):1156–62.
88. Howe GR, Benito E, Castelleto R, Cornée J, Estève J, Gallagher RP, et al. Dietary Intake of Fiber and Decreased Risk of Cancers of the Colon and Rectum: Evidence From the Combined Analysis of 13 Case-Control Studies. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1992 Dec 16;84(24):1887–96.
89. Sesink AL, Termont DS, Kleibeuker JH, Van der Meer R. Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Res*. 1999;59(22):5704–9.
90. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*. 2002 Jun;3(6):415–28.

91. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*. 2004 May;429(6990):457–63.
92. Jones PA, Laird PW. Cancer-epigenetics comes of age. *Nat Genet*. 1999 Feb;21(2):163–7.
93. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature*. 1983 Jan;301(5895):89–92.
94. Riggs AD, Jones PA. 5-Methylcytosine, Gene Regulation, and Cancer. In 1983. p. 1–30.
95. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet*. 2006 Jan;7(1):21–33.
96. Valk-Lingbeek ME, Bruggeman SWM, van Lohuizen M. Stem Cells and Cancer. *Cell*. 2004 Aug;118(4):409–18.
97. Nguyen CT, Weisenberger DJ, Velicescu M, Gonzales FA, Lin JCY, Liang G, et al. Histone H3-lysine 9 methylation is associated with aberrant gene silencing in cancer cells and is rapidly reversed by 5-aza-2'-deoxycytidine. *Cancer Res*. 2002 Nov 15;62(22):6456–61.
98. Kondo Y, Shen L, Ahmed S, Bumber Y, Sekido Y, Haddad BR, et al. Downregulation of Histone H3 Lysine 9 Methyltransferase G9a Induces Centrosome Disruption and Chromosome Instability in Cancer Cells. *PLoS One*. 2008 Apr 30;3(4):e2037.
99. Kondo Y, Shen L, Suzuki S, Kurokawa T, Masuko K, Tanaka Y, et al. Alterations of DNA methylation and histone modifications contribute to gene silencing in hepatocellular carcinomas. *Hepatology Research*. 2007 Nov;37(11):974–83.
100. Krivtsov A V., Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer*. 2007 Nov;7(11):823–33.

101. Cloos PAC, Christensen J, Agger K, Helin K. Erasing the methyl mark: histone demethylases at the center of cellular differentiation and disease. *Genes Dev.* 2008 May 1;22(9):1115–40.
102. Veeraraghavan VP, Mony U, Renu K, Surapaneni KM, Ammar R Ben, AlZahrani AM, et al. Effects of polyphenols on ncRNAs in cancer—An update. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022 Jun 2;49(6):613–23.
103. Dubey RK, Gillespie DG, Imthurn B, Rosselli M, Jackson EK, Keller PJ. Phytoestrogens Inhibit Growth and MAP Kinase Activity in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Hypertension.* 1999 Jan;33(1):177–82.
104. Chan MMY, Ho CT, Huang HI. Effects of three dietary phytochemicals from tea, rosemary and turmeric on inflammation-induced nitrite production. *Cancer Lett.* 1995 Sep;96(1):23–9.
105. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2001 Feb;73(2):225–31.
106. Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, Mallet AI, Bowey EA, Rowland IR, et al. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F2-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000 Aug;72(2):395–400.
107. Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson CJC, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, et al. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr.* 2002 Aug;76(2):365–72.
108. Anthony MS. Phytoestrogens and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Aug;22(8):1245–7.

109. Hermansen K, Søndergaard M, Høie L, Carstensen M, Brock B. Beneficial Effects of a Soy-Based Dietary Supplement on Lipid Levels and Cardiovascular Risk Markers in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes Care*. 2001 Feb 1;24(2):228–33.
110. Ordovás JM, Smith CE. Epigenetics and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Sep 6;7(9):510–9.
111. Siow RCM, Mann GE. Dietary isoflavones and vascular protection: Activation of cellular antioxidant defenses by SERMs or hormesis? *Mol Aspects Med*. 2010 Dec;31(6):468–77.
112. Pereira C, Li D, Sinclair AJ. The alpha-linolenic Acid Content of Green Vegetables Commonly Available in Australia. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2001 Jul 1;71(4):223–8.
113. Connor WE. Importance of n–3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jan;71(1):171S-175S.
114. Sadli N, Ackland ML, De Mel D, Sinclair AJ, Suphioglu C. Effects of Zinc and DHA on the Epigenetic Regulation of Human Neuronal Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2012;29(1–2):87–98.
115. Bray GA. Medical Consequences of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2583–9.
116. Appleby PN, Thorogood M, Mann JI, Key TJ. The Oxford Vegetarian Study: an overview. *Am J Clin Nutr*. 1999 Sep;70(3):525S-531S.
117. Sabaté J, Wien M. Vegetarian diets and childhood obesity prevention. *Am J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1525S-1529S.

118. Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. 2011 May;69(1):41–9.
119. Stein AD. Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter. *Int J Epidemiol*. 2004 Jul 28;33(4):831–6.
120. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D’Agostino RB, Liese AD, Vehik KS, et al. Association of Intrauterine Exposure to Maternal Diabetes and Obesity With Type 2 Diabetes in Youth. *Diabetes Care*. 2008 Jul 1;31(7):1422–6.
121. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of Maternal Surgical Weight Loss in Mothers on Intergenerational Transmission of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov 1;94(11):4275–83.
122. Poirier LA. The Effects of Diet, Genetics and Chemicals on Toxicity and Aberrant DNA Methylation: an Introduction. *J Nutr*. 2002 Aug;132(8):2336S-2339S.
123. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition*. 2004 Jan;20(1):63–8.
124. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhausler BS, Buckley M, et al. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes*. 2015 Jan 25;39(1):85–97.
125. Miles FL, Mashchak A, Filippov V, Orlich MJ, Duerksen-Hughes P, Chen X, et al. DNA Methylation Profiles of Vegans and Non-Vegetarians in the Adventist Health Study-2 Cohort. *Nutrients*. 2020 Nov 30;12(12):3697.
126. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:211-222.

127. Natarajan R. Epigenetic Mechanisms in Diabetic Vascular Complications and Metabolic Memory: The 2020 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes*. 2021 Feb 1;70(2):328–37.
128. Franz MJ, Bantle JM, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. American diabetes association position statement: evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc*. 2002 Jan;102(1):109–18.
129. Snowdon DA, Phillips RL. Does a vegetarian diet reduce the occurrence of diabetes? *Am J Public Health*. 1985 May;75(5):507–12.
130. Anderson J, Chen WJL. Plant fiber. Carbohydrate and lipid metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1979 Feb;32(2):346–63.
131. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(10):1716-1731.
132. Boffa LC, Lupton JR, Mariani MR, Ceppi M, Newmark HL, Scalmati A, et al. Modulation of colonic epithelial cell proliferation, histone acetylation, and luminal short chain fatty acids by variation of dietary fiber (wheat bran) in rats. *Cancer Res*. 1992 Nov 1;52(21):5906–12.
133. Berni Canani R, Di Costanzo M, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin Epigenetics*. 2012 Dec 27;4(1):4.
134. Cavaglieri CR, Nishiyama A, Fernandes LC, Curi R, Miles EA, Calder PC. Differential effects of short-chain fatty acids on proliferation and production of pro- and anti-inflammatory cytokines by cultured lymphocytes. *Life Sci*. 2003 Aug;73(13):1683–90.

135. Säemann MD, Böhmig GA, Österreicher CH, Burtscher H, Parolini O, Diakos C, et al. Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *The FASEB Journal*. 2000 Dec 6;14(15):2380–2.
136. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol*. 2011 Jan 17;12(1):5–9.
137. Johnstone RW, Licht JD. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *Cancer Cell*. 2003 Jul;4(1):13–8.
138. Cang S, Ma Y, Liu D. New clinical developments in histone deacetylase inhibitors for epigenetic therapy of cancer. *J Hematol Oncol*. 2009 Dec 1;2(1):22.
139. Mc Auley MT. DNA methylation in genes associated with the evolution of ageing and disease: A critical review. *Ageing Res Rev*. 2021 Dec;72:101488.
140. Ciccarone F, Tagliatesta S, Caiafa P, Zampieri M. DNA methylation dynamics in aging: how far are we from understanding the mechanisms? *Mech Ageing Dev*. 2018 Sep;174:3–17.
141. Shannon OM, Ashor AW, Scialo F, Saretzki G, Martin-Ruiz C, Lara J, et al. Mediterranean diet and the hallmarks of ageing. *Eur J Clin Nutr*. 2021 Aug 29;75(8):1176–92.
142. White R, Frank E. Health effects and prevalence of vegetarianism. *West J Med*. 1994 May;160(5):465–70.

9. Životopis

Natali Dorotea Manojlović rođena je 24.01.1998. godine u Bad Sodenu am Taunus u Njemačkoj. Završava osnovnu školu Mirka Pereša u Kapeli nakon čega upisuje srednju Medicinsku školu Bjelovar, smjer medicinska sestra/tehničar opće njege. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja odabrana je za najbolju učenicu Medicinske škole Bjelovar te dobiva vrijednu nagradu „Fond Boža Tvrtković“. 2017. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci te po završetku prve godine studija dobiva Dekanovu nagradu za uspjeh. Tijekom studija sudjeluje u raznim studentskim aktivnostima, uglavnom kao član udruge Croomsic (Croatian Medical Student International Committee) u akcijama vađenja krvi i mjerenja tlaka te u nekim od aktivnostima udruge KosaRi. Aktivno volontirala u udruzi Dira, za pomoć djeci s poteškoćama u razvoju. Tijekom pandemije COVID-19 u slobodno vrijeme radi u Nastavnom Zavodu za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije na uzimanju i analiziranju briseva na SARS-CoV-2. Aktivno se služi engleskim jezikom.