

Agri-nutrigenomik – farmasi untuk mengurangkan risiko penyakit (Agri-nutrigenomics – the pharmacy for disease prevention)

Indu Bala Jaganath, Alizah Zainal dan
Mohd Waznul Adly Mohd Zaidan

Pengenalan

Malaysia sebagai salah sebuah negara megadiversiti yang terbesar di dunia mempunyai pelbagai spesies buah-buahan tropika dan herba. Kepelbagaian spesies tumbuhan ini membolehkan ia dimanfaatkan sebagai sumber utama bagi membekalkan sebatian bermanfaat kepada kesihatan. Sebatian ini juga dikenali sebagai fitonutrien yang dihasilkan oleh tumbuhan untuk melindunginya daripada tekanan biotik dan abiotik serta digunakan oleh manusia untuk penjagaan kesihatan sejak dulu lagi.

Kajian berkaitan fitonutrien telah berkembang pesat dengan adanya peningkatan pengetahuan saintifik tentang faedah fitonutrien untuk kesihatan. Ciri-ciri fitonutrien sebagai pelindung kesihatan menjadi lebih ketara apabila penyelidikan saintifik berjaya mendedahkan lebih banyak manfaatnya yang luar biasa. Kesemua penyelidikan saintifik ini telah menyumbang kepada terhasilnya bidang baharu yang dikenali sebagai nutrigenomik. Bidang ini mengaitkan hubungan antara makanan, kesihatan dan gen. Kajian nutrigenomik membuktikan bagaimana makanan (fitonutrien) mampu mengawal atur gen tertentu yang bertanggungjawab kepada pencegahan atau punca penyakit. Dengan ini, dapat dirumuskan bahawa gen kita tidak semestinya menentukan nasib kita. Menerusi nutrigenomik, formulasi ekstrak yang spesifik, nutraseutikal dan makanan berfungsi dapat dibangunkan untuk mengawal atur keseimbangan aktiviti gen-gen bagi mengoptimumkan kesihatan.

Nutrigenomik melibatkan gabungan pelbagai disiplin sains iaitu biokimia, bioteknologi, genetik, sains pemakanan dan pertanian. Oleh itu, impaknya dalam pembangunan industri kesihatan dijangka menjadi lebih besar. Bidang ini bermula dengan penyempurnaan projek penjujukan genom manusia pada tahun 2003. Kemajuan dalam penjujukan gen manusia telah membawa kepada pemahaman biologi pada tahap yang lebih tinggi. Penemuan ini membolehkan kita untuk memahami diri kita dengan lebih jelas serta mampu membantu menangani masalah kesihatan dengan kaedah yang lebih inovatif.

Bidang baharu ini telah membuktikan bahawa makanan mengandungi pelbagai jenis fitonutrien bioaktif yang mampu mempengaruhi pengekspresan gen. Ia juga

mendedahkan bahawa genetik seseorang dapat mempengaruhi bagaimana mereka bertindak balas terhadap diet mereka. Contohnya, variasi gen yang terlibat dalam metabolisme akan mengakibatkan pemecahan dan penyerapan molekul makanan pada kadar dan kecekapan yang berbeza. Fenomena ini boleh menyebabkan proses penuaan berlaku pada kadar berbeza dalam individu yang berlainan. Ia juga menjelaskan mengapa sesetengah individu lebih gemuk berbanding dengan individu lain atau lebih terdedah atau rintang kepada penyakit tertentu.

Melalui kajian nutrigenomik, strategi yang digunakan adalah untuk merumus bahan makanan yang memberi kesan positif sebagai agen antipenuaan dan peningkatan daya tahan terhadap penyakit. Apabila lebih banyak gen yang berkaitan dengan pembentukan penyakit telah dikenal pasti, maka akan muncul gelombang revolusi pemakanan untuk penjagaan kesihatan dan industri kesihatan. Revolusi ini telah mewujudkan peluang dan cabaran baharu untuk dunia. Di peringkat global, syarikat nutrasetikal besar seperti Nestle, Danone, Wellgene dan institusi lain serta saintis bergabung tenaga untuk mendedahkan bagaimana maklumat baharu yang dihasilkan ini boleh digunakan untuk membangunkan produk nutrasetikal yang efektif untuk membantu kita menangani masalah kesihatan dan proses penuaan dengan lebih baik.

Aplikasi nutrigenomik dalam pembentukan produk makan terapeutik

Tiga prinsip utama dalam nutrigenomik yang menjadi panduan kajian serta aplikasi untuk kesejahteraan kesihatan adalah seperti yang berikut:

- (i) Penyaringan dan pengenalpastian fitonutrien atau bahan kimia dalam diet yang bertindak terhadap pengekpresan gen-gen yang berkaitan dengan penyakit
- (ii) Kesan fitonutrien terhadap pengekpresan gen
- (iii) Pembangunan formulasi fitonutrien untuk mencegah atau mengurangkan penyakit kronik tertentu

Langkah 1: Penyaringan dan pengenalpastian fitonutrien

Antara kaedah yang boleh digunakan untuk menyaring dan mengenal pasti fitonutrien kompleks yang terdapat dalam makanan adalah dengan menggunakan analisis sains kehadapan yang dikenali sebagai metabolomik. Metabolomik diaplikasikan untuk memahami secara lebih mendalam sama ada sesuatu fitonutrien itu berpotensi untuk memberi kesan yang bermanfaat atau sebaliknya. Teknik ini juga telah diguna pakai untuk mempercepatkan penemuan sebatian terapeutik melalui analisis komposisi pemakanan secara menyeluruh. Dalam proses ini, sejumlah besar metabolit boleh diukur dan dikenal pasti secara serentak dalam

satu proses sahaja iaitu dengan menggunakan peralatan seperti *Liquid chromatography mass spectrometer* (LC-MS) atau *Gas chromatography mass spectrometer* (GC-MS).

Penyelidikan metabolomik telah dimulakan secara aktif di Pusat Penyelidikan Bioteknologi sejak beberapa tahun kebelakangan ini. Analisis metabolomik telah dijalankan terhadap beberapa tanaman penting seperti betik, buah naga, belimbing dan tanaman herba seperti dukung anak, sambung nyawa, pegaga dan beremi. Dengan menggunakan pendekatan metabolomik, makmal di Pusat Penyelidikan Bioteknologi MARDI telah berjaya mengenal pasti beberapa fitonutrien yang bermanfaat kepada kesihatan seperti dalam *Jadual 1*

Jadual 1. Kandungan fitonutrien penting dalam herba dan buah-buahan tempatan

Bil. Tumbuhan	Fitonutrien penting
1. Betik (<i>Carica papaya</i>)	Lutein, β -carotene, lycopene dan β -cryptoxanthin
2. Sambung nyawa (<i>Gynura procumbens</i>)	Asid quinic, asid caffeoylquinic, asid dicaffeoylquinic, quercetin glucoside, kaempferol glucoside dan rutin
3. Beremi (<i>Bacopa monnieri</i>)	Luteolin glucuronide, quercetin derivative, apigenin glucuronide dan bacoside derivative
4. Belimbing (<i>Averrhoa carambola</i>)	Procyanidin dimer, procyanidin trimer, asid methyl disinapic, apigenin sambubioside, apigenin rutinioside dan asid ferulic derivative
5. Pegaga (<i>Centella asiatica</i>)	Asid chlorogenic, asid caffeoylquinic, asid dicaffeoylquinic, madecassoside, asiaticoside, asid madecassic dan asid asiatic
6. Dukung anak (<i>Phyllanthus watsonii</i>)	Geraniin, corilagen, rutin, quercetin glucoside, galloylglucopyranoside, asid gallic, trigalloylglucopyranoside, asid caffeoylquinic dan amarin
7. Dukung anak (<i>Phyllanthus niruri</i>)	Geraniin, corilagen, rutin, galloylglucoside, digalloylglucopyranoside, asid gallic dan trigalloylglucopyranoside
8. Dukung anak (<i>Phyllanthus amarus</i>)	Geraniin, rutin dan antosianin
9. Dukung anak (<i>Phyllanthus urinaria</i>)	Geraniin, corilagen, rutin, quercetin glucoside, galloylglucoside, galloylglucopyranoside dan asid gallic

Langkah 2: Kesan fitonutrien terhadap pengekspresan gen

Kajian nutrigenomik menunjukkan fitonutrien boleh mencegah penyakit berkaitan diet dalam pelbagai fasa selular. Sebagai contoh, dalam penyakit kanser ia boleh merencat penggandaan sel, mengaruh apoptosis, mengubah suai pembaikan DNA, mengubah suai aktiviti enzim metabolik-xenobiotik, mengubah suai aktiviti enzim lain dan boleh bertindak sebagai antioksidan. Kesemua kesan ini boleh bertindak secara langsung atau tidak langsung dengan gen yang berkaitan penyakit tersebut. Sehingga kini, hampir 1,110 gen berkaitan dengan penyakit manusia telah dikenal pasti dan sebahagiannya telah dicirikan. Sebagai contoh, 85 gen yang berkaitan penyakit diabetik telah berjaya dikenal pasti.

Kebanyakan gen yang berkaitan dengan sesuatu jenis penyakit kini boleh diperolehi di pasaran dalam bentuk cip- gen atau array bagi analisis pengekspresan gen secara *high throughput*. Gen *array* telah digunakan di MARDI untuk menyaring kesan fitonutrien daripada pelbagai jenis herba terhadap pengekspresan gen yang berkaitan penyakit. Uji kaji ini dilakukan menggunakan model haiwan dan titisan sel mamalia menerusi kaedah analisis *Real-Time* PCR. Formulasi herba terlebih dahulu diberikan kepada tikus/ manusia, RNA diekstrak daripada darah/organ dan cDNA yang telah disintesis kemudiannya dihibridisasikan ke atas cip-gen. Kaedah bioinformatik digunakan untuk mengenal pasti mekanisme atau profil tindak balas fitonutrien ini terhadap penyakit dengan menggunakan perisian tertentu. Menerusi kaedah ini, kesan molekul fitonutrien terhadap pencegahan atau pengurangan penyakit dapat dikenal pasti.

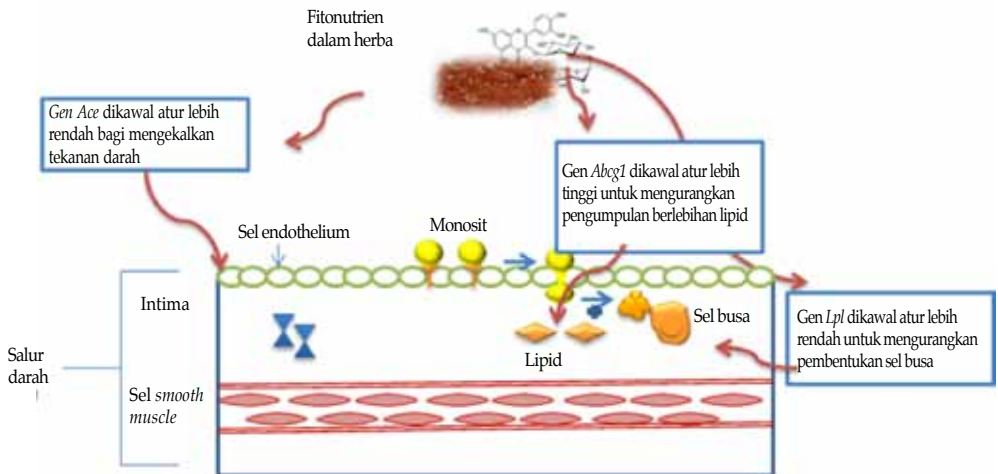
Langkah 3: Pembangunan formulasi fitonutrien untuk mencegah atau mengurangkan risiko penyakit kronik

Apabila tindak balas molekul fitonutrien dalam pencegahan atau pengurangan risiko penyakit telah dikenal pasti, formulasi fitonutrien terbaik boleh dihasilkan. Di MARDI, formulasi herba yang terdiri daripada campuran komponen pelbagai bahan bioaktif yang kompleks seperti asid fenolik, catechins, flavonoid, karotenoid, gallotannin dan ellagitannin yang mempunyai aktiviti antikardiovaskular telah dibangunkan. Formulasi fitonutrien ini berasal daripada spesies tumbuhan tempatan seperti betik, herba dukung anak dan belimbing. Bahan bioaktif yang bermanfaat kepada kesihatan yang ditemui dalam formulasi tersebut mempunyai struktur yang hampir sama seperti yang ditemui pada tumbuhan bukan tempatan seperti teh hijau, buah delima dan buah beri yang produknya telah dikomersialkan.

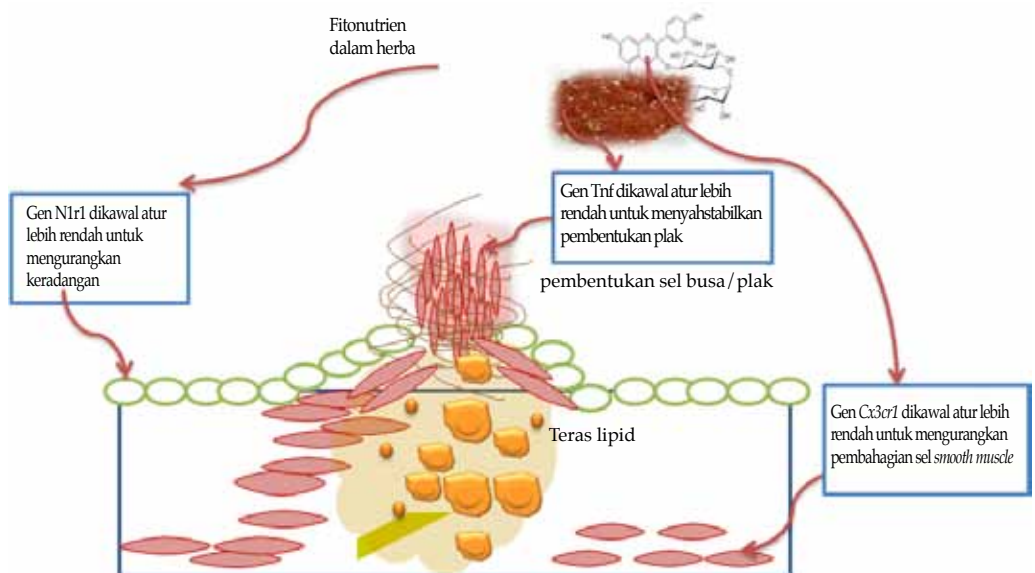
Dengan menggunakan cip - gen dan teknik PCR *array*, formulasi herba yang dibangunkan melalui kaedah nutrigenomik di MARDI didapati menunjukkan aktiviti antiarterosklerosis dan memberi kesan yang positif terhadap

tapak laluan selular (*Gambar rajah 1 dan 2*) berikut seperti yang berikut:

- (i) Tindak balas inflamatori
- (ii) Tapak laluan REDOX
- (iii) Pengangkutan dan metabolisme lipid
- (iv) Tindak balas tekanan darah
- (vi) Antiapoptosis dan regenerasi
- (v) Tindak balas pembentukan sel busa/plak



Gambar rajah 1. Kesan fitonutrien ke atas gen-gen yang terlibat dalam pengawalaturan tekanan darah, pengangkutan lipid ke dalam intima dan proses pembentukan sel busa pada fasa awal pembentukan plak di dalam salur arteri



Gambar rajah 2. Kesan fitonutrien ke atas gen yang terlibat dalam tindakbalas inflamasi dan pembahagian sel smooth muscle pada fasa lewat pembentukan plak di dalam salur arteri

Kesimpulan

Pengkayaan pengetahuan melalui kaedah nutrigenomik dapat membantu membangunkan produk kesihatan dengan menawarkan jaminan kepada syarikat makanan berfungsi dan nutraseutikal bahawa kefungsiannya yang dinyatakan ini adalah berdasarkan kepada sains yang kukuh dan seterusnya dapat mempertingkatkan daya saing produk herba dalam pasaran antarabangsa.

Bibliografi

- Davinelli, S., Sapere, N., Zella, D., Bracale, R., Intrieri, M. dan Scapagnini, G. (2012). Pleiotropic Protective Effects of Phytochemicals in Alzheimer's Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012: 386 – 527
- Dunn, W.B. dan Ellis, D.I. (2005). Metabolomics: current analytical platforms and methodologies. *Trends Anal. Chem.* 24: 285 – 294
- Farag, M. A., Huhman, D.V., Dixon, R.A. dan Sumner, L.W. (2008). Metabolomics reveals novel pathways and differential mechanistic and elicitor-specific responses in phenylpropanoid and isoflavonoid biosynthesis in *Medicago truncatula*. *Cell Cult. Plt. Physiol.* 146: 387 – 402
- Fernie, A.R., Trethewey, R.N. dan Krotzky, A.J. (2004). Metabolite profiling: from diagnostics to systems biology. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5: 763 – 769
- Jaganath, I.B. dan Sanimah, S. (2012). Penghasilan produk novel berasaskan herba melalui teknologi omiks. *Buletin Teknologi MARDI Bil. 1:* 323 – 330
- Larrosa, M, García-Conesa, M.T., Espín, J.C. dan Tomás-Barberán, F.A. (2010). Ellagitannins, ellagic acid and vascular health. *Mol Aspects Med.* 31(6): 513 – 539
- Lee, S.H., Jaganath, I.B., Wang, S.M. dan Sekaran, S.D. (2011). Antimetastatic Effects of *Phyllanthus* on Human Lung (A549) and Breast (MCF-7) Cancer Cell. *PLoS ONE* 6(6): e20994
- Morgenthal, K., Weckwerth, W. dan Steuer, R. (2006). Metabolomic networks in plants: Transitions from pattern recognition to biological interpretation. *Biosystems.* 83: 108 – 117
- Tang, Y.Q., Jaganath, I.B. dan Sekaran, S.D. (2010). *Phyllanthus* spp. Induces Selective Growth Inhibition of PC-3 and MeWo Human Cancer Cells through Modulation of Cell Cycle and Induction of Apoptosis. *PLoS ONE* 5(9): e12644

Ringkasan

Untuk menempatkan Malaysia sebagai peneraju industri herba dan nutrasetikal, adalah penting untuk mengesahkan keberkesanan dan potensi herba tempatan secara komprehensif. Nilai produk berasaskan herba dapat ditingkatkan sekiranya lebih banyak bukti saintifik disertakan dalam pengesahan keberkesanan herba. Salah satu cara yang boleh dilakukan adalah melalui aplikasi bidang sains terkini yang dikenali sebagai nutrigenomik yang membolehkan pengesahan saintifik keberkesanan herba dilakukan secara komprehensif. Kajian nutrigenomik dapat menjelaskan bagaimana makanan (fitonutrien) mampu mengawal atur gen tertentu yang bertanggungjawab kepada pencegahan atau punca sesuatu penyakit dapat dikenal pasti dan seterusnya boleh digunakan untuk membangunkan produk makanan terapeutik. Tiga prinsip utama nutrigenomik ialah penyaringan dan pengenalpastian fitonutrien, pengesahan khasiat fitonutrien melalui kajian pengepresan gen-gen yang berkaitan dengan penyakit dan pembangunan formulasi fitonutrien. Formulasi antiarterosklerosis ini terbukti dapat memberi kesan positif terhadap beberapa tapak laluan selular yang terlibat dalam penyakit kardiovaskular seperti tindak balas inflamatori, tapak laluan REDOX, pengangkutan dan metabolisme lipid, tindak balas tekanan darah, antiapoptosis dan tindak balas pembentukan sel busa/plak.

Summary

To position Malaysia in the forefront of the herbal and nutraceutical industry, it is important to comprehensively validate the efficacy and the potency of our local herbs. The value of herbs and its products increases as more scientific evidence is acquired in validating the efficacy of the herb. One way this can be done is through the application of a new field of science known as nutrigenomics which allows for the comprehensive scientific validation on the efficacy of herbs. This new field defines how phytonutrients in food can affect expression of specific genes related to the onset of certain degenerative diseases and its application towards the formulation of therapeutic products. In this manuscript, three basic principles of nutrigenomics, that is, screening and identification of phytonutrients, expression of genes related to diseases and development of herbal formulation is discussed. This anti-atherosclerosis formulation was verified to possess a positive effect on various cellular pathways that is the inflammatory response, REDOX pathway, lipid transport and metabolism, macrophage efflux response, blood pressure response, anti-apoptosis and foam cell/plaque formation.

Pengarang

Indu Bala Jaganath
Pusat Penyelidikan Bioteknologi, Ibu Pejabat MARDI, Serdang,
Peti Surat 12301, 50774 Kuala Lumpur
E-mel: indu@mardi.gov.my

Alizah Zainal dan Mohd Waznul Adly Mohd Zaidan
Pusat Penyelidikan Bioteknologi, Ibu Pejabat MARDI, Serdang,
Peti Surat 12301, 50774 Kuala Lumpur