



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
HAROKOPIO UNIVERSITY

Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Εφαρμοσμένη Διαιτολογία- Διατροφή

Μάθημα: Διατροφή, Τρόπος Ζωής και Γενετική Προδιάθεση

Lifestyle, diet and genetic factors in inflammation associated diseases

1

Χαραλαμπία Αμερικάνου, Biologist, MSc, PhD

Αθήνα 2022

Περιεχόμενα

1

- Ανοσολογική απόκριση-φλεγμονή-φλεγμονώδεις νόσοι

2

- Γενετική ποικιλομορφία, διατροφή, τρόπος ζωής στις φλεγμονώδεις νόσους

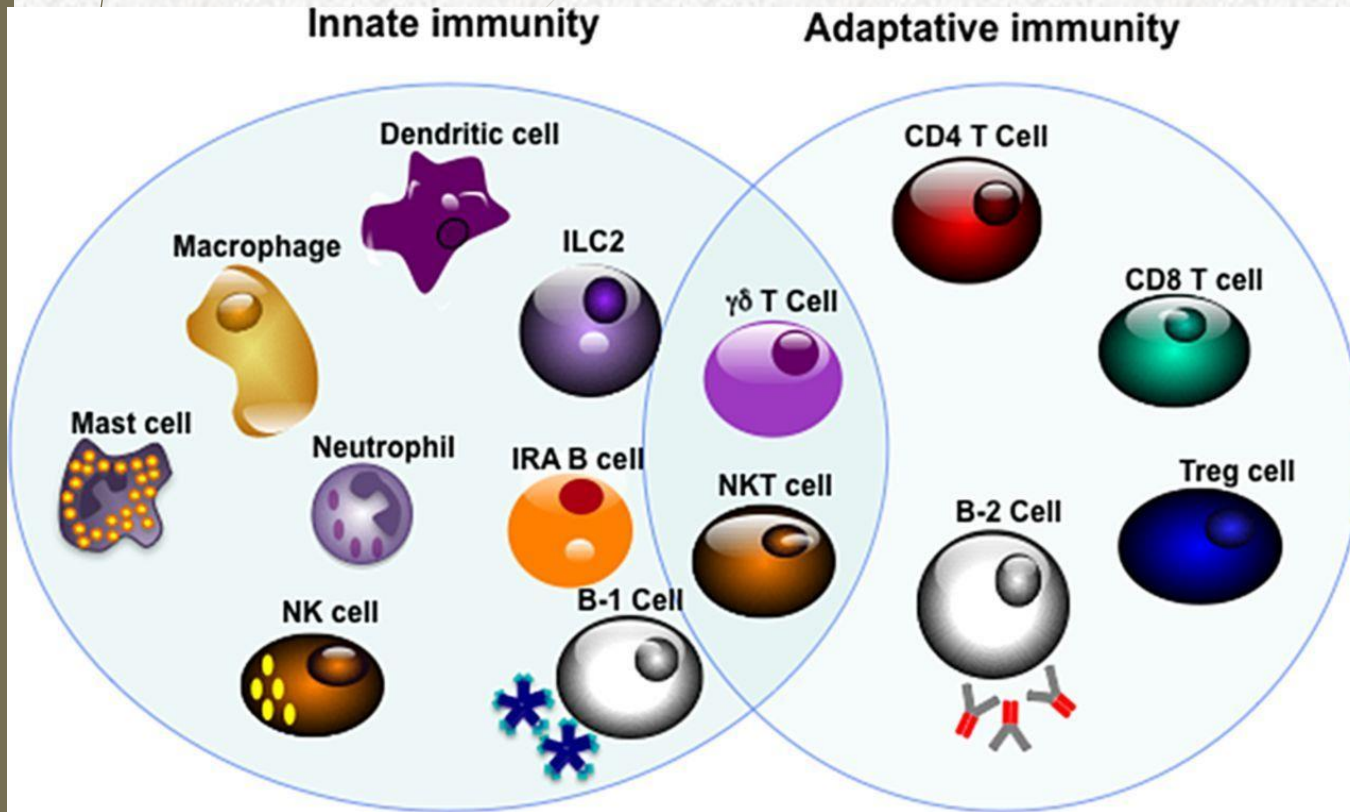
3

- Πρόσφατες μελέτες, η μελέτη MAST4HEALTH

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τύποι ανοσολογικής απόκρισης

4



Έμφυτη ανοσία

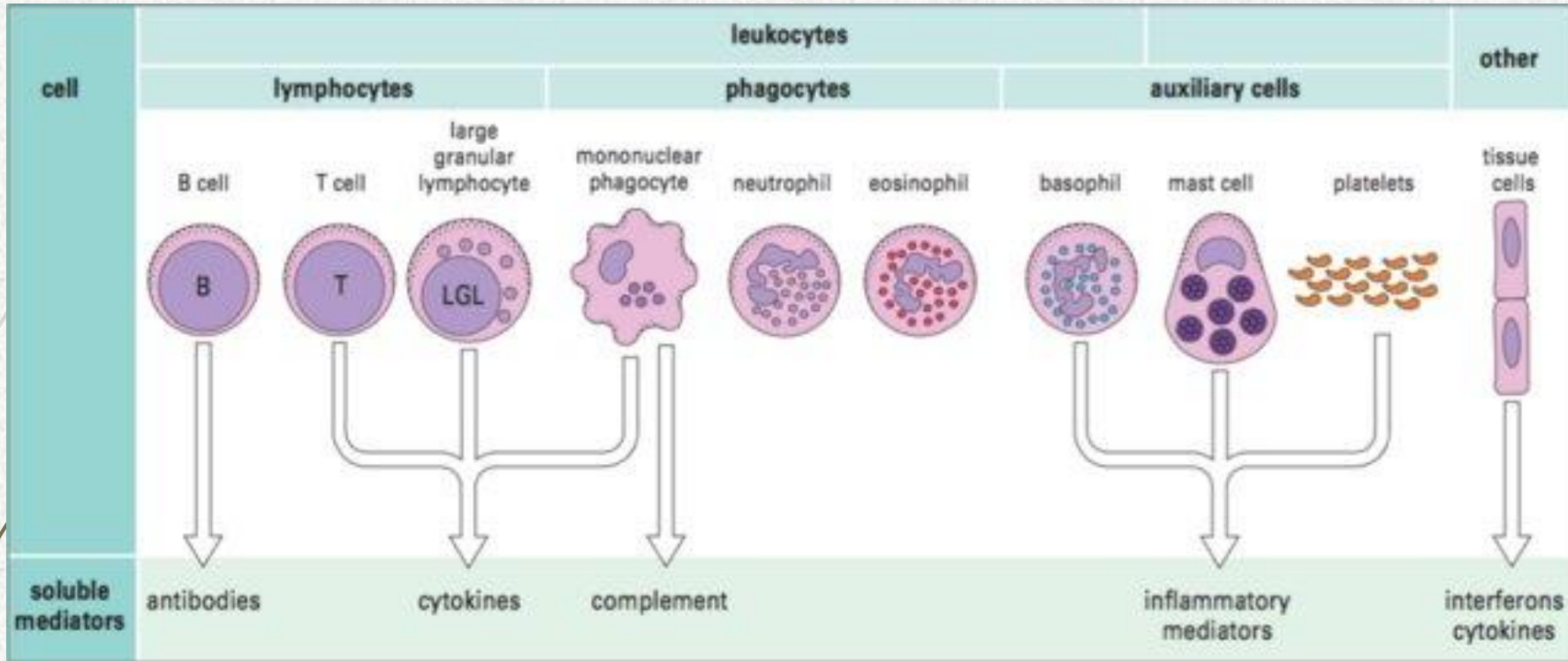
- Πρώτη, γρήγορη γραμμή άμυνας
- Κύτταρα (μακροφάγα, δενδριτικά, ουδετερόφιλα)
- Ανιχνεύουν λοίμωξη, ενεργοποιούν καταρράκτη, επίκτητη ανοσία

Επίκτητη (ή προσαρμοσμένη ανοσία)

- Εξειδίκευση, μνήμη
- Ειδικής εξειδίκευσης κύτταρα (B, T λεμφοκύτταρα)
- Φλεγμονή

Κύτταρα ανοσοποιητικού συστήματος

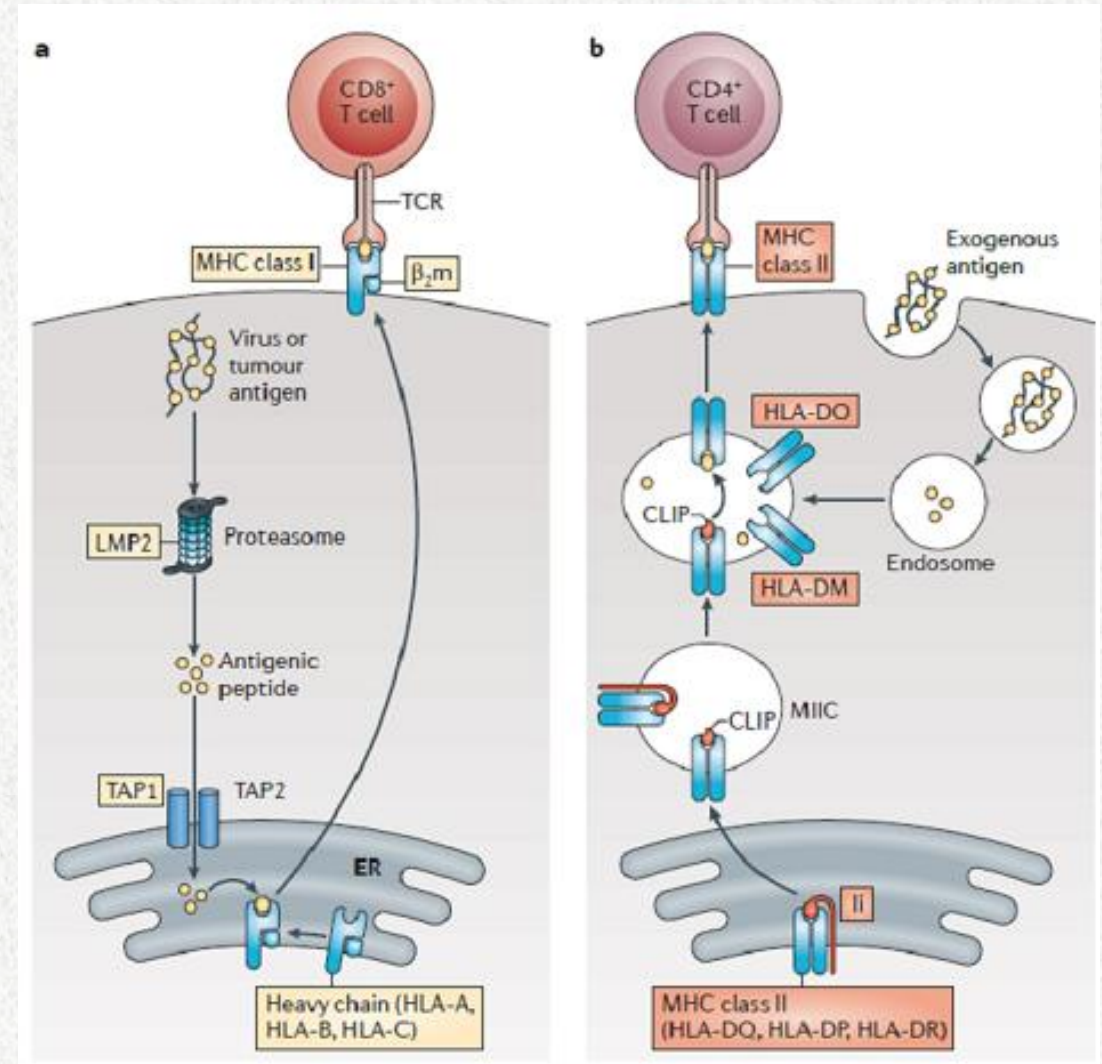
5

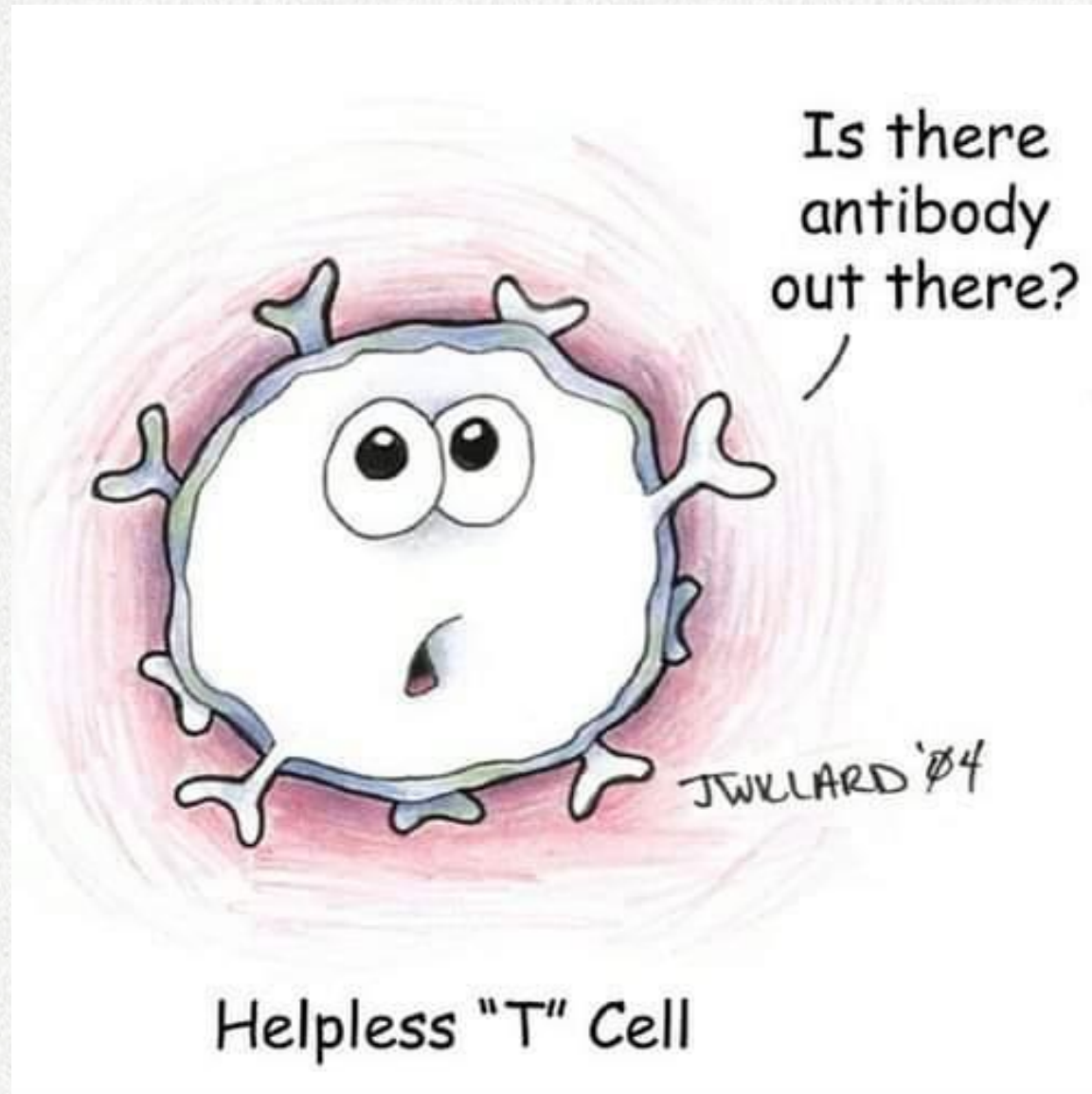


Αντιγονοπαρουσίαση

6

- Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά, μονοκύτταρα/μακροφάγα, Β λεμφοκύτταρα)
- MHC I, II
- TCR, CD3
- MHC I---T8+ cytotoxic/suppressor
- MHC II--- T4+ helper/inducer

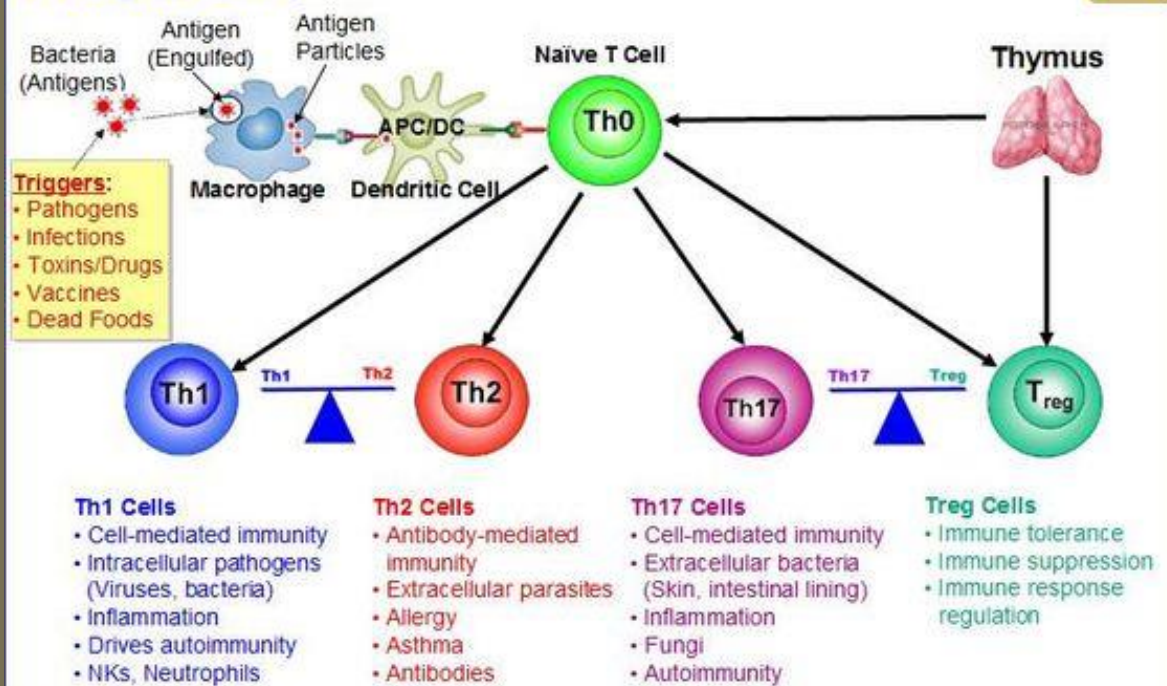




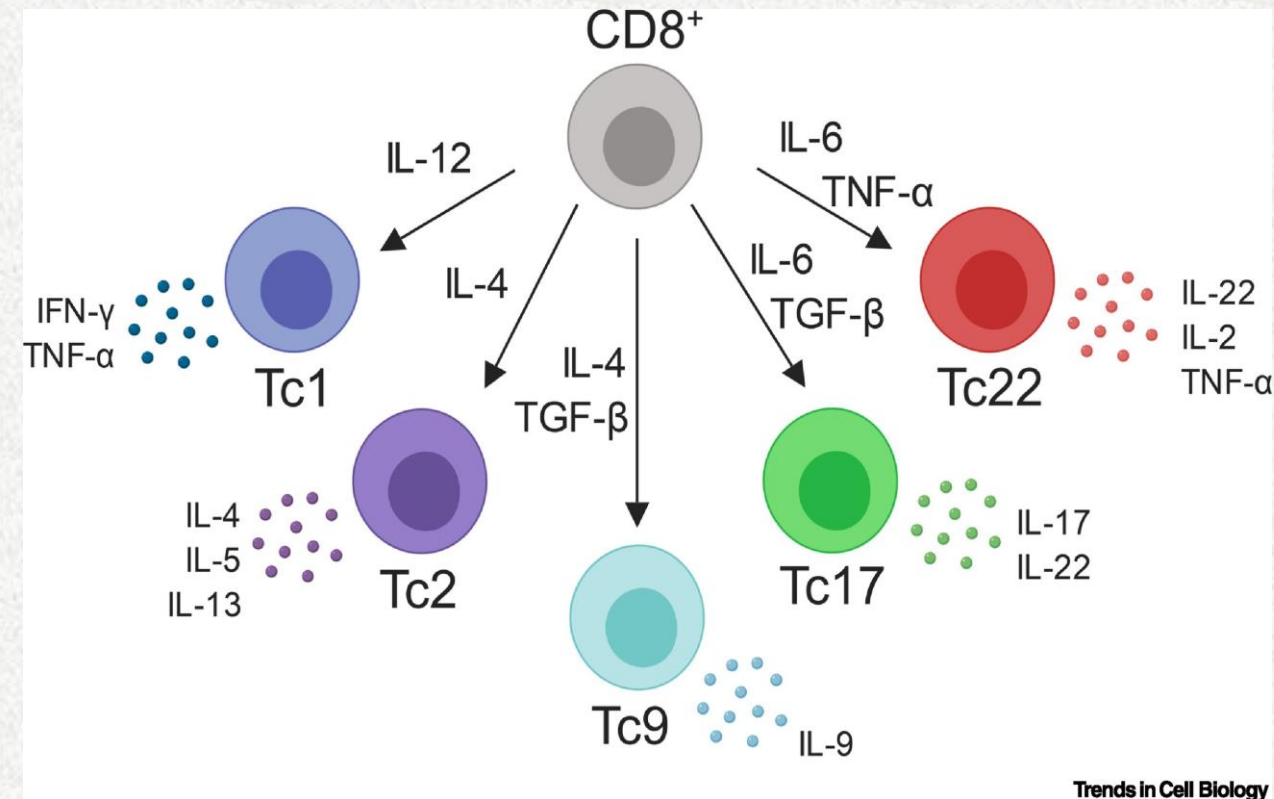
Είδη Τ λεμφοκυττάρων

8

T Helper Cells



Reference: DTD Autoimmune Diseases Book, Chapter 4



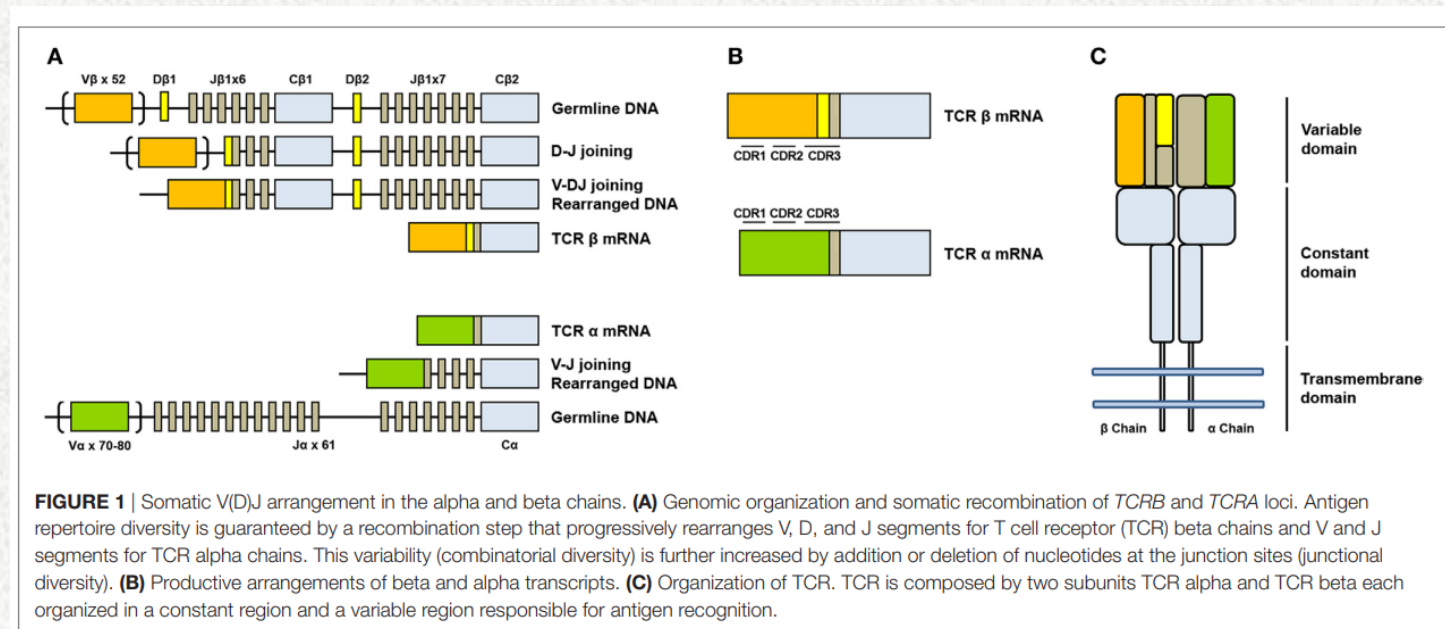
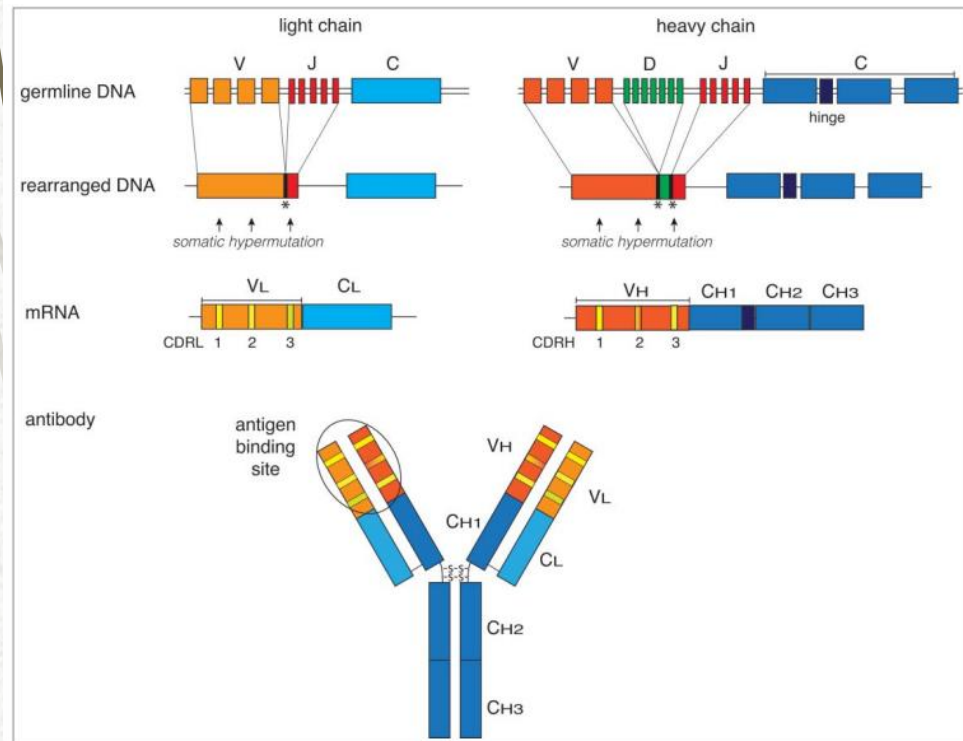
Trends in Cell Biology

Η δημιουργία της ποικιλότητας

9

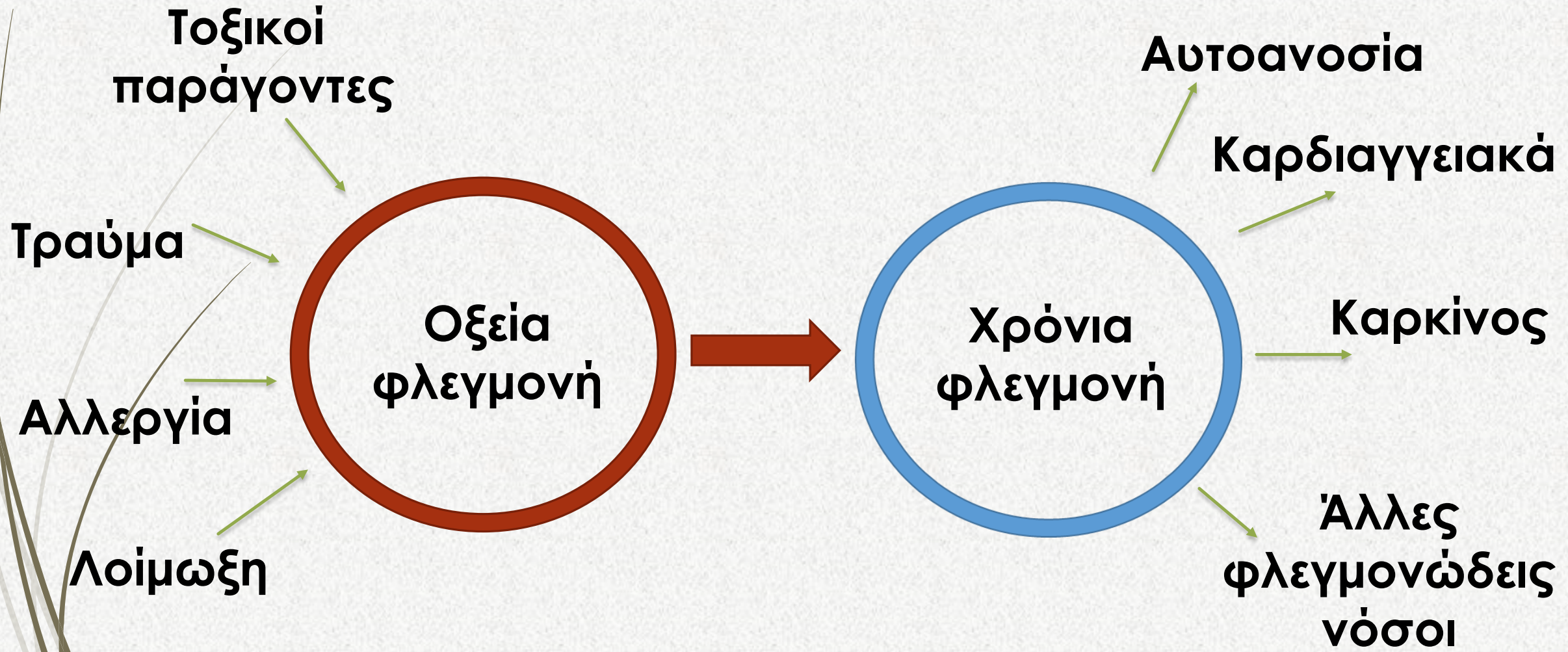
Η ικανότητα αναγνώρισης και ανταπόκρισης σε πολυάριθμα διαφορετικά αντιγόνα οφείλεται σε δύο κυρίως παράγοντες:

- Την ποικιλομορφία των αντισωμάτων που παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα
- Την ποικιλομορφία των αντιγονικών υποδοχέων που εκφράζονται στα Τ λεμφοκύτταρα



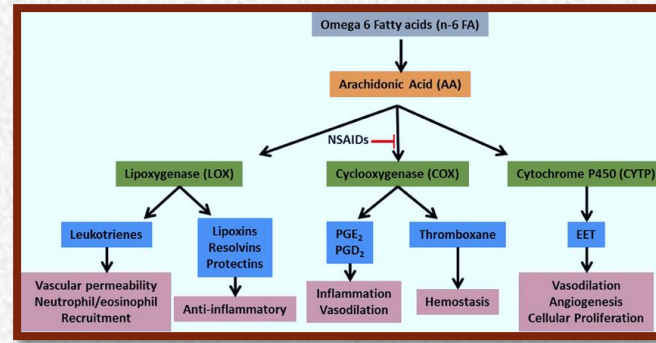
Inflammation

10

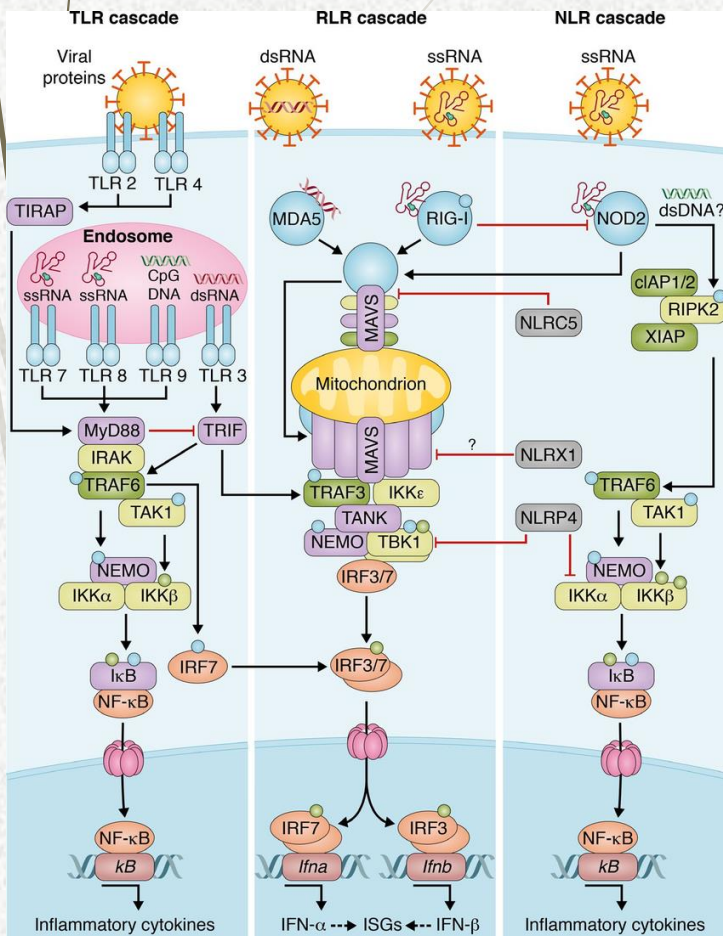


Mediators

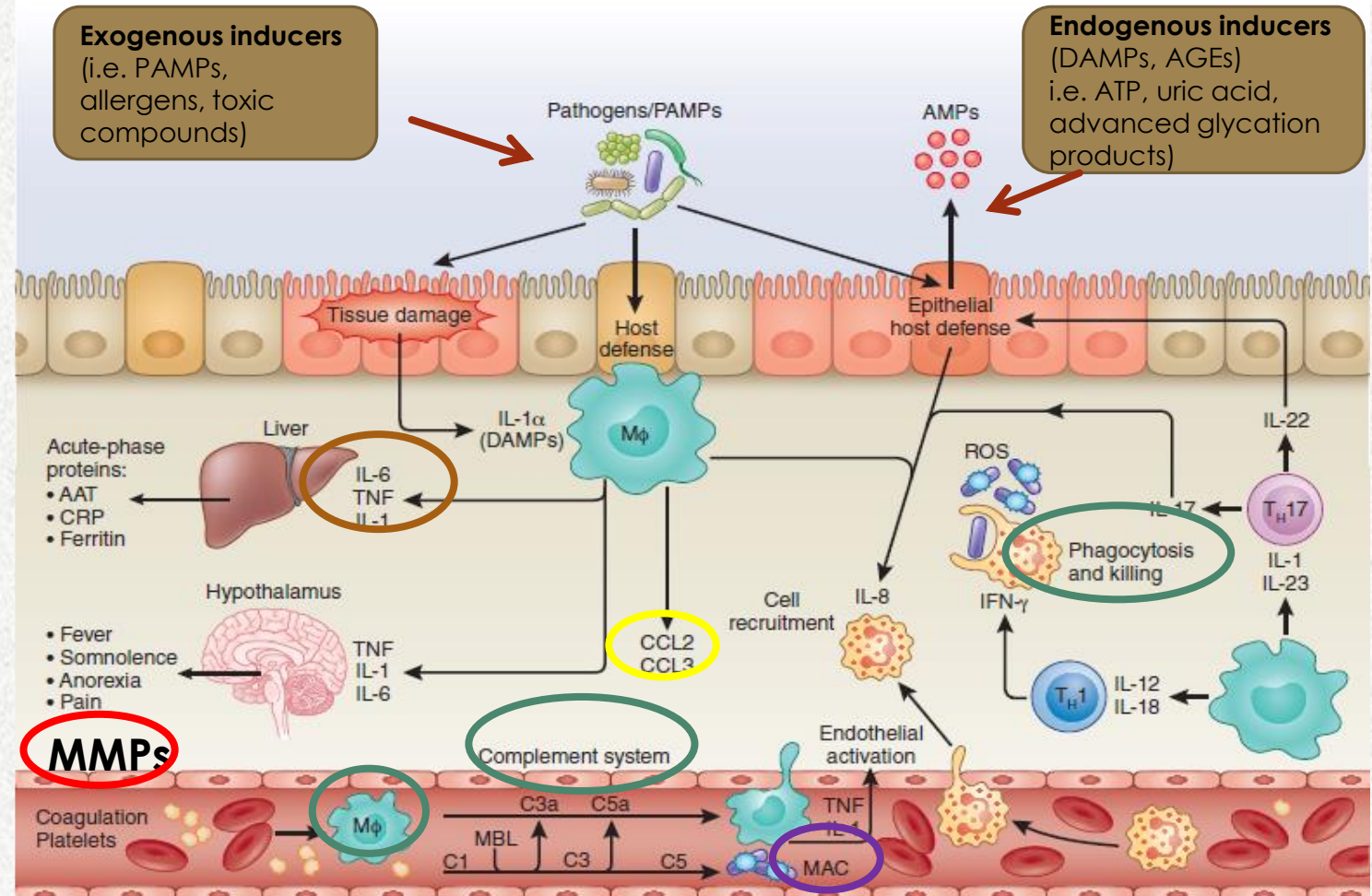
- vasoactive amines/vasoactive peptides
- complement
- lipid mediators
- cytokines
- chemokines
- proteolytic enzymes



Pathways of Inflammation



Pattern recognition receptors and signaling



Inflammation associated diseases

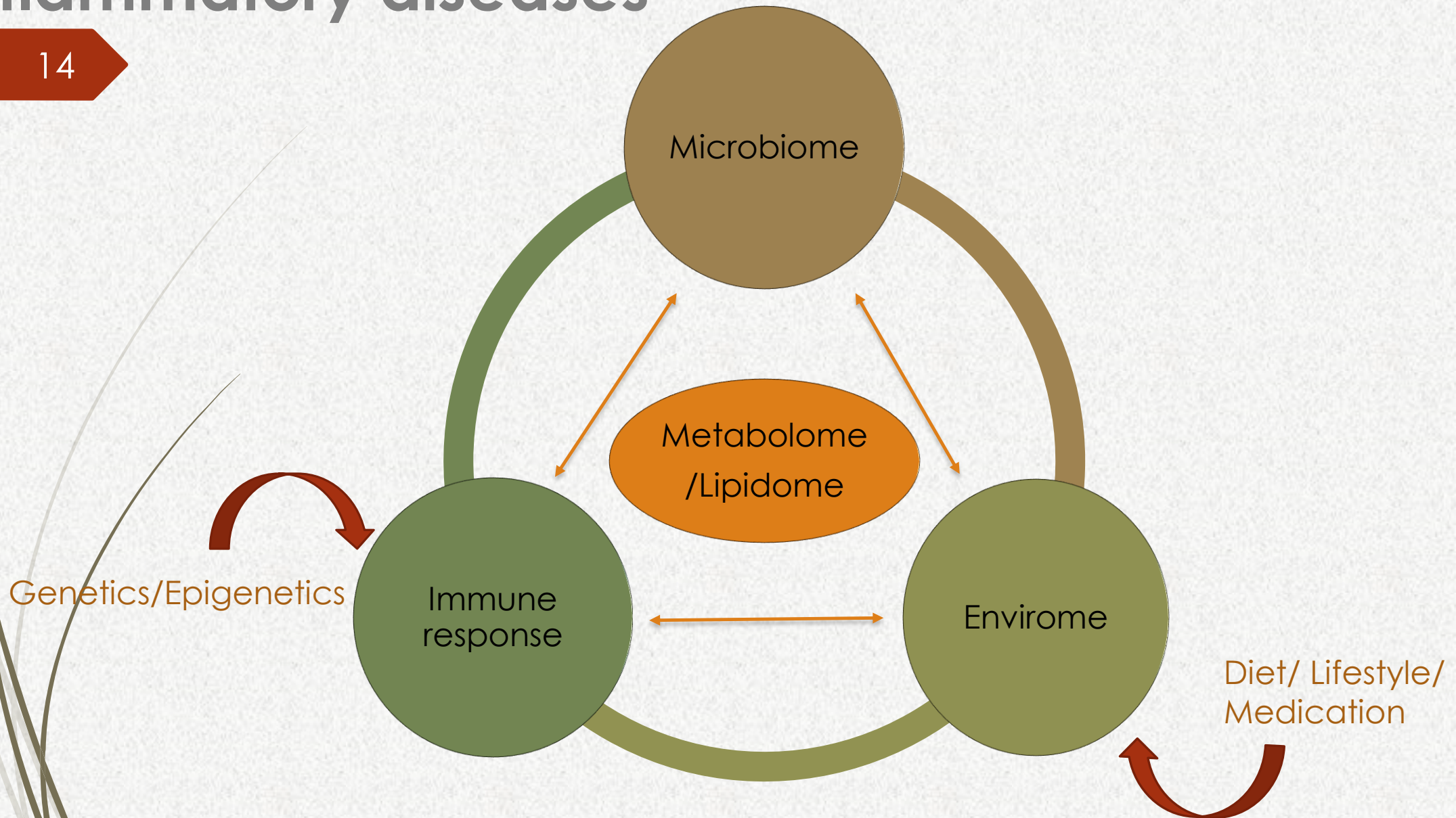
12

- Μη ελεγχόμενη φλεγμονή οδηγεί σε χρόνια πόνο, ερυθρότητα, πρήξιμο, και βλάβες σε κατά τα άλλα υγιείς ιστούς
- Μεγάλο εύρος διαταραχών και νοσημάτων χαρακτηρίζονται από φλεγμονή
- Διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν σε υπερέκφραση φλεγμονή: ο τρόπος ζωής, όπως το κάπνισμα και η διατροφή, γενετικοί παράγοντες, και η ρύπανση του περιβάλλοντος
- Παραδείγματα φλεγμονωδών νόσων: ΙΦΝΕ, άσθμα, αυτοάνοσα νοσήματα, κοιλιοκάκη, ηπατίτιδα κ.ά.
- Νοσήματα που σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή: Alzheimer's, καρκίνος, καρδιαγγειακά, διαβήτης, NAFLD/NASH.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ, ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΣΤΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΥΣ

Inflammatory diseases

14



Γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες στη φλεγμονή

- Μελέτης γενετικής συσχέτισης (association studies) και οι μελέτες γενετικής σύνδεσης (genetic linkage) έχουν δείξει ότι αλληλόμορφα που εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες σχετίζονται με την έναρξη, την πρόοδο και τη βαρύτητα της νόσου
- Βιοδείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6, ICAM etc) μεσολαβητές ή δείκτες της νόσου;
- Ταυτοποίηση γενετικών δεικτών εξηγούν ποικιλομορφία στα επίπεδα των βιοδεικτών.
- Μελέτες διδύμων--> συμβολή κληρονομικότητας 17%-76%.
- Genome-wide association studies (GWAS)
- Dehghan et al. (2011) μετα-ανάλυση σε 82,725 Ευρωπαίους, επίπεδα CRP, 7 γενετ. Τόπους συσχετίζονται με ρυθμιστικά μονοπάτια της ανοσολογικής απόκρισης (πχ CRP, IL6R, NLRP3, and IRF1), και μονοπάτια που σχετίζονται με χρόνια φλεγμονή (PPP1R3B, SALL1, PABC4, and BCL7B).
- Naitza et al. (2012) 6145 άτομα, SNPs στον γενετικό τόπο ABO σχετίστηκαν με τα επίπεδα της IL-6, μεγαλύτερη συσχέτιση, rs643434 σε ανισορροπία σύνδεσης (linkage disequilibrium) με rs687289 (ABO), αλληλόμορφο σχέση με ομάδα αίματος O, φορείς αυξημένη IL-6 σε σχέση με μη φορείς .
- Επιγενετικοί μηχανισμοί διαμεσολαβούν χρόνια φλεγμονή (πχ ρύθμιση έκφρασης TNF-α, IL-, αυτοκρινής και παρακρινής ενεργοποίηση του NF-κB). Μεθυλίωση του DNA, τροποποιήσεις ιστονών, αλλαγές στη δομή των χρωματινών και σε επιλεγμένα μη κωδικοποιημένα μικρά RNA. Η πιο συχνή στη χρόνια φλεγμονή είναι η μη φυσιολογική μεθυλίωση του DNA και η ακετυλίωση και αποακετυλίωση των ιστονών.

Γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες στη φλεγμονή και τις φλεγμονώδεις νόσους

- Φλεγμονώδεις νόσοι μπορεί να προκαλούνται:
 - είτε από κληρονομούμενες μεταλλάξεις, όπως το Οικογενές Αυτοφλεγμονώδες Σύνδρομο και ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός
 - Πολυπαραγοντικές, μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) σε γονίδια που εμπλέκονται στη φλεγμονή, τροποποιούν ευαισθησία εμφάνισης νόσου [Loza et al., 2007].
- ΣΕΛ στενά συσχετισμένος με την παρουσία IFN regulatory factor (IRF)-5 αλληλομόρφου σε 4 ανεξάρτητες case-control studies [Graham et al., 2006].
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) με αλληλόμορφα στο class II HLA-DRB1 gene (κωδικοποιεί για MHC) [Matzaraki et al., 2017].
- GWAS, NAFLD, Romeo et al. (2008), SNP, PNPLA3 (rs738409) ισχυρή συσχέτιση με ηπατικό λίπος.
- Νόσος Crohn, CARD15/NOD2 γονίδιο [Ye et al., 2016]. NOD2 κυτταροπλασματικός PRR, αναγνωρίζει MDP (βακτηρ. Κυτταρ. Τοιχώμ.), φωσφορυλιώσεις οδηγεί σε μεταφορά του NFκB στον πυρήνα και υπερέκφραση γονιδίων έμφυτης και επίκτητης ανοσίας [Abreu et al., 2005, Strober et al., 2006].
- Διαταραγμένη μεθυλίωση DNA MHC II αυξάνει ρίσκο RA. HDAC3 (αποακετυλάση ιστονών) αναστολή σε ασθενείς με αγκυλωσική σπονδυλίτιδα, MiR-21 ελέγχει τα μονοπάτια TLR-signaling, PI3K/AKT/GSK3β και MAPK, επάγει υπομεθυλίωση DNA και έχει σημαντικό ρόλο σε διάφορες φλεγμονώδεις νόσους ,όπως ΣΕΛ, πολλαπλή σκλήρυνση, ψωρίαση κ.ά.

Ο ρόλος της διατροφής στη φλεγμονή

17

Table 1. Nutrients in Inflammation and Metabolic Disease

Component	Effect on Metabolic Disease	Pro- or Anti-inflammatory	Dietary Inflammatory Index ¹	Effect	Additional References (PMID)
Nutrients					
SFAs	Pro	Pro	0.373	Increases LDL, endotoxemia, inducers of cellular stress	N/A
MUFA	None	None	-0.0009	Prevents SFA-induced cellular stress	N/A
Omega-3 FAs	Anti	Anti	-0.436	Inhibits inflammatory signaling, regulates food intake, substrates for synthesis of pro-resolving lipid mediators	N/A
Cholesterol	Pro	Pro	0.11	LDL-C is the causative agent for atherosclerosis, a cellular stressor; when crystalized activate NLRP3 inflammasome	N/A
Sugars, refined grains	Pro	Pro	0.097 ²	Promotes weight gain, dysbiosis	Sen et al., 2017
Fiber	Anti	Pro and Anti	-0.663	Slows down and/or impedes nutrient uptake, shapes gut microbiome	N/A

Christ et al, Immunity review, 2019

Other Dietary Metabolites

Purines	Pro	Pro	n.d.	Conversion to uric acid, the causative agent of gout	Choi et al., 2004; Li et al., 2018b
Dietary carnitine	Pro	n.d.	n.d.	Conversion into TMAO, promotes atherosclerosis, limits reverse cholesterol transport	N/A
Dietary histidine	Pro	n.d.	n.d.	Conversion into propionyl imidazole, decreases insulin sensitivity	N/A
Polyphenols	Anti	Anti	Diverse ³	Alterations in lipid metabolism, antioxidant, lowers blood pressure, immunomodulatory	Taubert et al., 2007; Andriantsitohaina et al., 2012; Yahfoufi et al., 2018
SFCA	Anti	Pro and Anti	n.d.	Immunomodulatory, signals to CNS	N/A
Celastrol	Anti	n.d.	n.d.	Increases leptin sensitivity	N/A

• Λίπος, ποιότητα και ποσότητα

- NHANES: SFA (+) CRP, ινωδογόνο.
- PUFA (-) CRP.
- ATICA: ω-3 λιπαρά οξέα (-) IL-6, TNF-α
- Ακόρεστα λιπαρά οξέα αντιφλεγμονώδη ρόλο μέσω GPR120 μηχανισμούς που αναστέλλουν το μονοπάτι του TNFR.

• Υδατάνθρακες και γλυκαιμικός δείκτης

- Δίαιτες με ↑ ΓΔ συσχέτιση με CRP
- Περιεχόμενο σε διαιτητικές ίνες επηρεάζει σχέση μεταξύ ποιότητα υδατανθράκων και συστημικής φλεγμονής

• SCFAs, όπως το οξικό, το βουτυρικό και το προπιονικό οξύ

- Ανοσολογική ρύθμιση μέσω διαφόρων μηχανισμών, πχ μέσω DC εντέρ, αναστέλλουν διαφοροποίηση T1, προωθούν Treg.

- Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): 4 **διατροφικά πρότυπα**, (1) λίπος, επεξεργασμ. Κρέας, τηγανητ. Πατάτ, αλμυρά σνακ, γλυκά (+) CRP, IL-6, (4) ψάρι, λαχανικά, (-) CRP, IL-6.

- ATICA, ↑ προσκόλληση **ΜΔ**, 20% ↓ CRP, 17% ↓ IL-6 levels, 6% ↓ ινωδογόνο

Ο ρόλος της διατροφής σε φλεγμονώδεις νόσους

Christ et al., Immunity, 2019

Table 2. Food components and Inflammation: Evidence from Human Clinical and Intervention Trials

Study Group	Intervention	Outcome	References
Glucose			
Glucose-tolerant and glucose-intolerant individuals	Diet supplementation with sucrose, honey, or high fructose corn syrup, 2 weeks	Increased CRP levels in individuals with impaired glucose tolerance in response to supplementation of any not observed in glucose tolerant individuals	Raatz et al. 2015

Omega-3 Fatty Acids

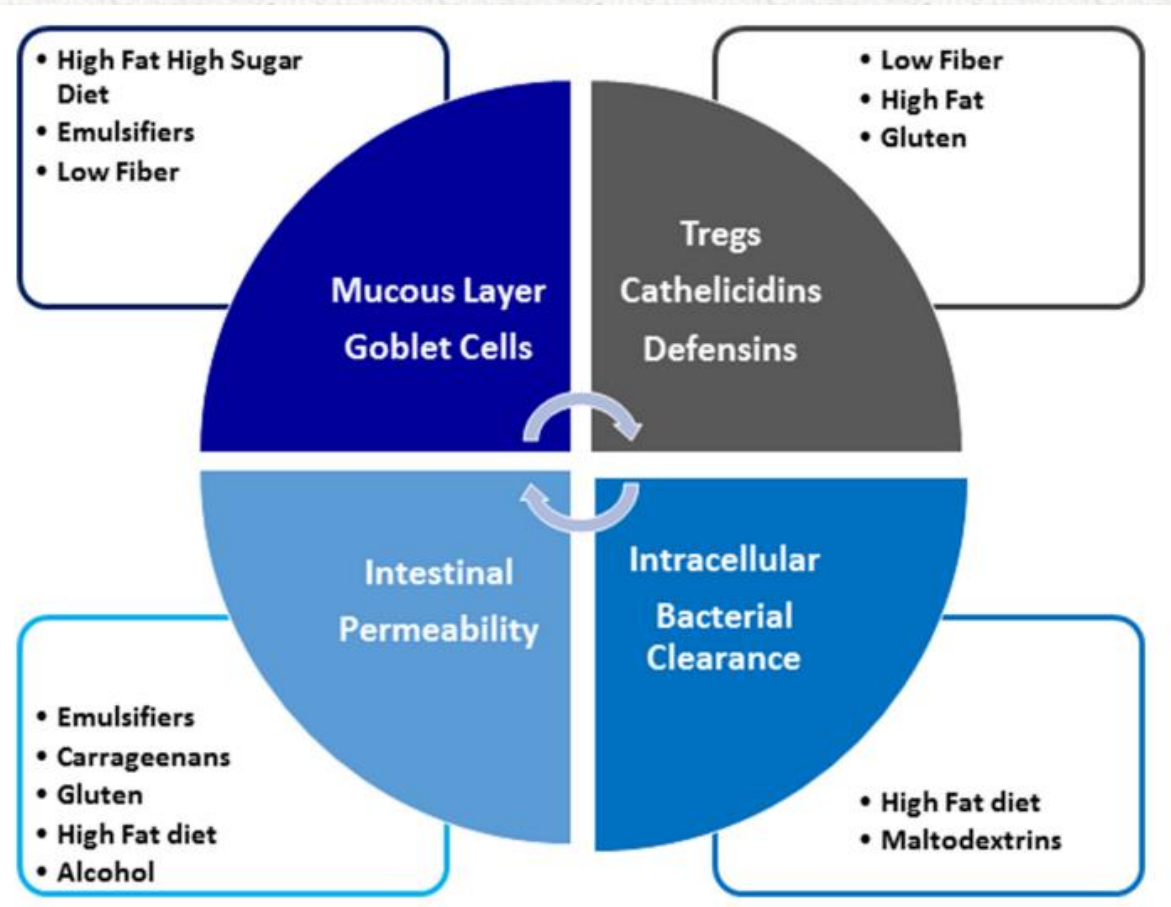
Healthy subjects	Daily doses of n-3 FA, 12 weeks	No correlation between CRP levels and n-3 PUFA content in granulocytes or platelets	Madsen et al. 2003
Dyslipidemic patients	Linseed oil supplementation	Decreases in CRP, SAA, and IL-6	Rallidis et al. 2003
Obese subjects	Flaxseed flour supplementation	Decreases CRP and SAA in morbidly obese	Faintuch et al. 2007
Hyper triglyceridemic men	Docosahexaenoic acid	Decreases in CRP, IL-6, and GM-CSF after 91 days, not after 45 days of supplementation	Kelley et al. 2009

Saturated Fatty Acids

Metabolic syndrome patients	High-SFA meal	Increased postprandial endotoxemia after high-SFA meal	López-Moreno et al. 2017
Healthy adults	High-SFA meal	Increased postprandial endotoxemia after high-SFA meal	Lyte et al. 2016
Healthy adults	Lauric- and myristic-acid-rich diet and palmitate-rich diet, 5 weeks	No effect on TNF, IL-1 β , IL-6, CRP, IFN- γ , and IL-8 by two different SFA-rich diets	Voon et al. 2011
Metabolic syndrome risk patients	SFA-rich diet, 8 weeks	Increased expression of inflammatory genes in adipose tissue after SFA-high diet	van Dijk et al. 2009

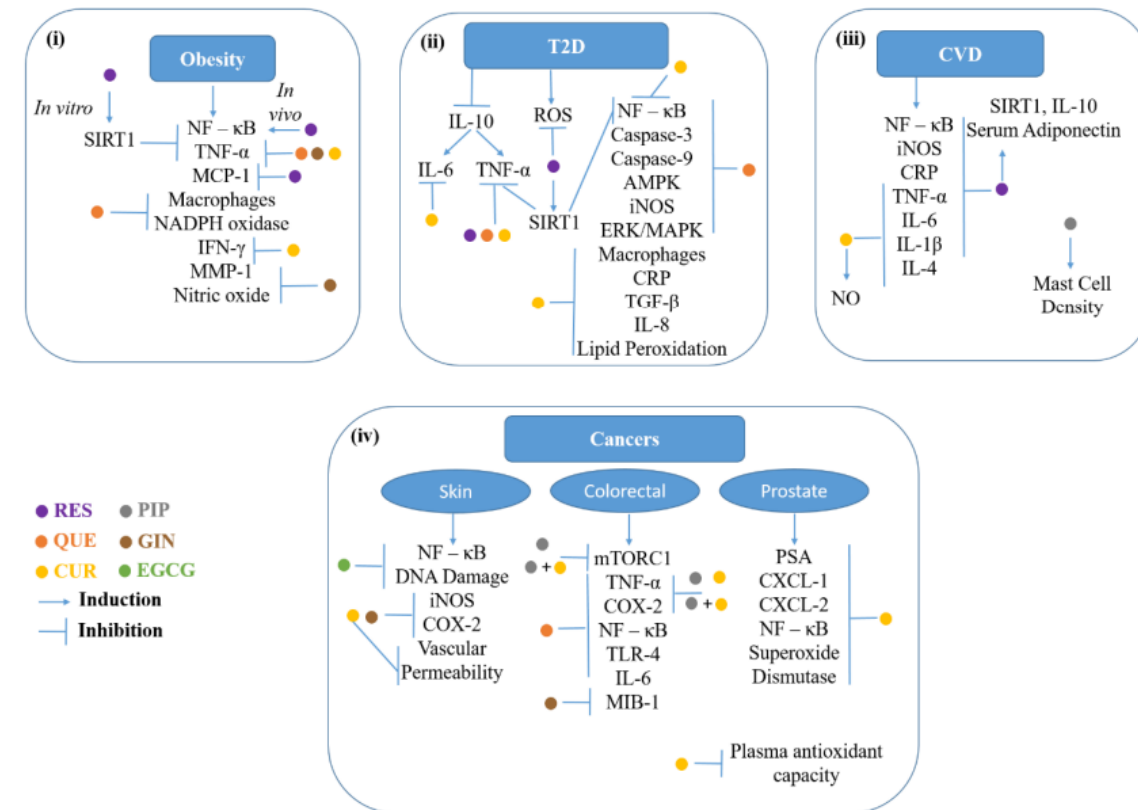
Ο ρόλος της διατροφής σε φλεγμονώδεις νόσους

19



Cote et al., Molecules, 2022, Levine et al., Gut, 2018

(b)



Ο ρόλος του τρόπου ζωής στη φλεγμονή και τις φλεγμονώδεις νόσους (φυσική δραστηριότητα)

Table 2
Randomized controlled trials examining the effect of aerobic exercise on markers of systemic inflammation.

Author (yr)	Duration	N(M:F)/age (yrs)	BMI (kg/m ²)	Health status	Exercise intervention	Biomarkers assessed	Significance reported
Tisi (1997)	12 mo	22 ^a	n/a ^b	Intermittent claudication	Active and passive leg exercises 1 hr 4 times/wk	SAA, CRP, Fibrinogen	Yes, ↓ SAA, ↓CRP (at 6 and 3 mo only)
Nawaz (2001)	6 wk	17 ^a	n/a ^b	Intermittent claudication	Control	vWF, E-selectin, CD11b, CD66b	None
		26(22:4)/70(61–73)	n/a ^b		Lower body ergometer 2 times/wk for 20 min @ 75–80% HR _{max}		
Hammett (2004)	6 mo	26(21:5)/68(63–70)	n/a ^b	Healthy	Upper body ergometer 2 times/wk for 20 min @ 75–80% HR _{max}	CRP	None
		15(9:6)/71(70–77)	n/a ^b		Control		
Nicklas (2004)	18 mo	30(13:17)/67 ± 5	25 ± 3	Chronic arthritis	45 min exercise 4 times/wk @ 80% VO _{2max}	CRP, IL-6, IL-6sR, TNFα, sTNFR1, sTNFR2	None
Fairey (2005)	15 wk	31(14:17)/66 ± 4	26 ± 4		Control		
		67(17:50)/69 ± 6	34.6 ± 5.8	15 min weight training & 30 walking @ 50–75% HR _{res} 3 times/wk	CRP	None	
Marcell (2005)	16 wk	70(24:46)/69 ± 6	34.5 ± 5.3	Breast cancer survivors			15–35 min aerobic exercise 3 times/wk @ 70–75% VO _{2peak}
		24(0:24)/59 ± 5	29.4 ± 7.4		Control		
		28(0:28)/58 ± 6	29.1 ± 6.1	Insulin resistant	30 min aerobic exercise 5 times/wk @ 80–90% HR _{max}	CRP, adiponectin	None
		20 ^a /44.4 ± 9.5	32.5 ± 5.3		30 min aerobic exercise 5 times/wk		
Kohut (2006)	10 mo	17 ^a /47.2 ± 9.2	33.9 ± 4.9	Healthy	45 min aerobic exercise 3 times/wk @ 65–80% VO _{2max}	CRP, IL-6, TNFα, IL-18	Yes, ↓ CRP, ↓ IL-6, ↓ IL-18 (TNFα ↓ in both groups)
		48(19:29)/69.8 ± 5.5	28.2 ± 0.8		30–45 min aerobic exercise 4 times/wk @ 50–75% VO _{2peak}		
Kadoglou (2007)	6 mo	30(13:17)/59.3 ± 4.8	32.1 ± 3.2	Diabetes	Control	CRP, IL-10, IL-18, TNFα, adiponectin	Yes, ↓ CRP, ↓ IL-18, ↑ IL-10
Nicklas (2008)	12 mo	183(57:126)/76.4 ± 4.1	30.7 ± 6.0	At risk for physical disability	150 min/wk walking	CRP, IL-6	Yes, ↓ IL-6
		100(51:49)/40–75	29.8 ± 5.5		Control		
Campbell (2008)	12 mo	186(45:141)/77.0 ± 4.4	29.8 ± 5.5	Healthy	60 min aerobic exercise 6 times/wk @ 60–85% HR _{max}	CRP	None
		102(51:51)/40–75	M: 29.7 ± 3.7 F: 28.9 ± 5.5		Control		
Walther (2008)	24 mo	51(51:0)/62 ± 1	27.2 ± 0.4	Coronary artery disease	20 min daily aerobic exercise @ 70% HR _{max} rate + 1 d/wk 60-min group aerobic training session	CRP, IL-6	Yes, ↓ in all
		50(50:0)/60 ± 1	28.0 ± 0.5		Percutaneous intervention		
Campbell (2009)	12 mo	53(0:53)/60.5 ± 7.0	30.2 ± 4.0	Healthy	45 min aerobic exercise 5 times/wk @ 60–75% HR _{max}	CRP, IL-6, SAA	Yes, ↓ CRP
		62(0:62)/60.9 ± 6.8	30.4 ± 3.8		Control		

Table 1a
Observational studies showing associations between systemic biomarkers of inflammation and self-reported physical activity.

Author	N (%M)	Age (yrs)	Self-report physical activity (PA) measure	Association of greater PA measure to inflammatory biomarker(s)
Taaffe (2000)	880 (47)	70-79	PA frequency (hr/yr)	↓ CRP, ↓ IL-6
Geffken (2001)	5888 (42)	≥ 65	PA (kcal/wk)	↓ CRP, ↓ fibrinogen, ↓ factor VIII activity, ↓ WBC, ↔ albumin
Wannamethee (2003)	3630 (51)	60-79	PA frequency (times/week)	↓ CRP, ↓ fibrinogen, ↓ WBC count
Ford (2003)	13,748 (47)	≥ 20	PA (leisure-time) volume	↓ CRP, ↓ WBC, ↓ fibrinogen, ↑ albumin, ↔ UA
King (2003)	4072 (50)	> 17	PA type & frequency (times/week)	↓ CRP, ↓ WBC, ↓ fibrinogen
Pischon (2003)	859 (47)	M: 40-75 F: 25-42	MET-hr/wk	↓ CRP, ↓ IL-6, ↓ sTNFR1, ↓ sTNFR2

Beavers, et al. Clinica Chimica Acta. 2010

Table 1b
Observational studies showing associations between systemic biomarkers of inflammation and aerobic fitness.

Author (year)	N (♂)	Age (yrs)	Aerobic fitness (AF) measure	Association of greater AF measure to inflammatory biomarker(s)
Church (2002)	722 (100%)	51 ± 10	Treadmill; VO _{2max}	↓ CRP
Aronson (2004)	1640 (65%)	50 ± 10	Treadmill; VO _{2max}	↓ CRP
Karim (2005)	205 (17%)	65 ± 10	Treadmill/bicycle; MET level	↓ CRP
Borodulin (2006)	3803 (45%)	25-74	Polar fitness test; aerobic power (mL/kg min)	↓ CRP
Hjelstuen (2006)	177 (100%)	40-47	Cycle ergometer; time to exhaustion	↓ CRP, ↔ sVCAM-1, ↔ s-ICAM-1, ↔ E-selectin
Kullo (2007)	172 (100%)	51 ± 9	Treadmill; VO _{2max}	↓ CRP, ↓ IL-6, ↓ fibrinogen, ↓ WBC count
Jac (2008)	425 (100%)	55 ± 8	Treadmill; VO _{2max}	↓ CRP, ↓ fibrinogen, ↓ WBC count
Arsenault (2009)	272 (44%)	18-65	Cycle ergometer; physical working-capacity	M: ↔ CRP, ↔ IL-6, ↔ TNFα, ↓ adiponectin
Giallauria (2009)	124 (0%)	24 ± 5	Cycle ergometer; VO _{2max}	↔ CRP, ↓ IL-6, ↓ TNFα, ↓ adiponectin

Ο ρόλος του τρόπου ζωής στη φλεγμονή και τις φλεγμονώδεις νόσους (κάπνισμα)

Table 1. Association between smoking and various chronic inflammatory diseases

Disease	Study design	Sample characteristics	Estimates* (95% CI)
Periodontitis	National cross-sectional survey (157)	USA (NHANES III) 6,460 men / 7,190 women	Odds ratio = 4.0 (3.2–4.9)
	Regional cross-sectional survey (151, 152)	South Brazil 676 men / 784 women	Odds ratio = 3.5 (2.1–5.7)
Multiple sclerosis	Meta-analysis (58)	Data pooled from 14 studies 3,052 cases / 457,619 controls	Relative risk = 1.5 (1.4–1.7)
Rheumatoid arthritis	Meta-analysis (150)	Data pooled from 16 studies 13,885 cases / 579,691 controls	Odds ratio _{males} = 1.9 (1.5–2.3) Odds ratio _{females} = 1.3 (1.1–1.5)
Systemic lupus erythematosus	Meta-analysis (36)	Data pooled from nine studies 1,458 cases / 162,189 controls	Odds ratio = 1.5 (1.1–2.1)
Ulcerative colitis	Meta-analysis (89)	Data pooled from 13 studies 1,770 cases / 9,971 controls	Odds ratio = 0.6 (0.5–0.8)
Crohn's disease	Meta-analysis (89)	Data pooled from nine studies 1,471 cases / 9,139 controls	Odds ratio = 1.8 (1.4–2.2)
Myocardial infarction	Case-control (91)	Data pooled from 252 centers in 52 countries 12,438 cases / 14,605 controls	Odds ratio = 2.3 (2.1–2.6)
	Longitudinal (mean follow-up 12.3 years) (122)	Copenhagen, Denmark 13,191 men / 11,472 women	Relative risk _{male} = 1.4 (1.3–1.6) Relative risk _{female} = 2.2 (1.9–2.7)

Table 4 Implications of CS-related microRNAs on inflammation

miRNAs	Changes by CS	Functions on inflammation	Mechanism	Disease	References	Year
Let-7c	Downregulation [80, 82]	Anti-inflammation	Suppress NF-κB signaling Suppress STAT3 signaling	Endometritis COPD	Zhao et al. [181] Yu et al. [182]	2019 2016
miR-16	Upregulation [196]	Pro-inflammation	Upregulated by NF-κB	Gastric cancer	Shin et al. [196]	
miR-21	Upregulation [195, 196]	Pro-inflammation	Upregulated by NF-κB	Gastric cancer	Shin et al. [196]	
miR-24	Downregulation [194]	Anti-inflammation	Suppress TNF-α, IL-1β and NF-κB	IPF	Ebrahimpour et al. [194]	2019
miR-29b	Downregulation [195]	Anti-inflammation	Reduce VEGF-A expression; meanwhile upregulated by NF-κB inhibitor	Breast cancer	Malik et al. [195]	2018
miR-30	Downregulation [80, 82]	Anti-inflammation	Inhibit NF-κB	N/A	Izzotti et al. [80]	2009
miR-132	Downregulation [175]	Anti-inflammation	Repress SOCS5 expression	COPD	Diao et al. [175]	2018
miR-155a	Upregulation [189]	Anti-inflammation	Upregulated by IL-1 and directly targets IL-1R1 in a negative regulatory feedback loop	N/A	Manappanavar et al. [189]	2019
miR-145	Downregulation [187]	Anti-inflammation	Suppress Kruppel-like 5 and NF-κB	COPD	Dang et al. [187]	2019
miR-146a	Downregulation [80]	Anti-inflammation	Reduce CS-induced COX-2 production.	N/A	Zago et al. [180]	
miR-149	Downregulation [188]	Anti-inflammation	Inhibit the TLR-4/NF-κB signaling pathway	COPD	Shen et al. [188]	2017
miR-150	Downregulation [189]	Anti-inflammation	Inactivate NF-κB	COPD	Xue et al. [189]	2018
miR-181	Downregulation [190]	Anti-inflammation	Inhibit CCN1	COPD	Du et al. [190]	2017
miR-195	Upregulation [176]	Pro-inflammation Anti-inflammation	Elevate Akt phosphorylation by suppressing PHLPP2 expression Inhibit NF-κB and JNK signaling by repressing Smad7	COPD Ulcerative colitis	Gu et al. [176] Chen et al. [177]	2018 2015
miR-200	Downregulation [197]	Anti-inflammation	Suppressed by NF-κB	Lung cancer	Zhao et al. [197]	2013
miR-212	Downregulation [191]	Anti-inflammation	Promote the phosphorylation of Akt.	COPD	Jia et al. [191]	2018
miR-218	Downregulation [192]	Anti-inflammation	Inactivate NF-κB	COPD	Conickx et al. [192]	2017
miR-223	Downregulation [80] Upregulation [186]	Anti-inflammation Pro-inflammation	Inhibit NF-κB by targeting IL-1 receptor-associated kinase 1 Downregulate NLRP3 Suppress HDAC2	Low back pain Inflammatory bowel disease COPD	Wang et al. [184] Neudecker et al. [185] Leuenberger et al. [186]	2018 2017 2016
miR-320	N/A	Anti-inflammation	Inhibit NF-κB	COPD	Faiz et al. [198]	2019

Ο ρόλος του τρόπου ζωής στη φλεγμονή και τις φλεγμονώδεις νόσους (άλλοι παράγοντες)

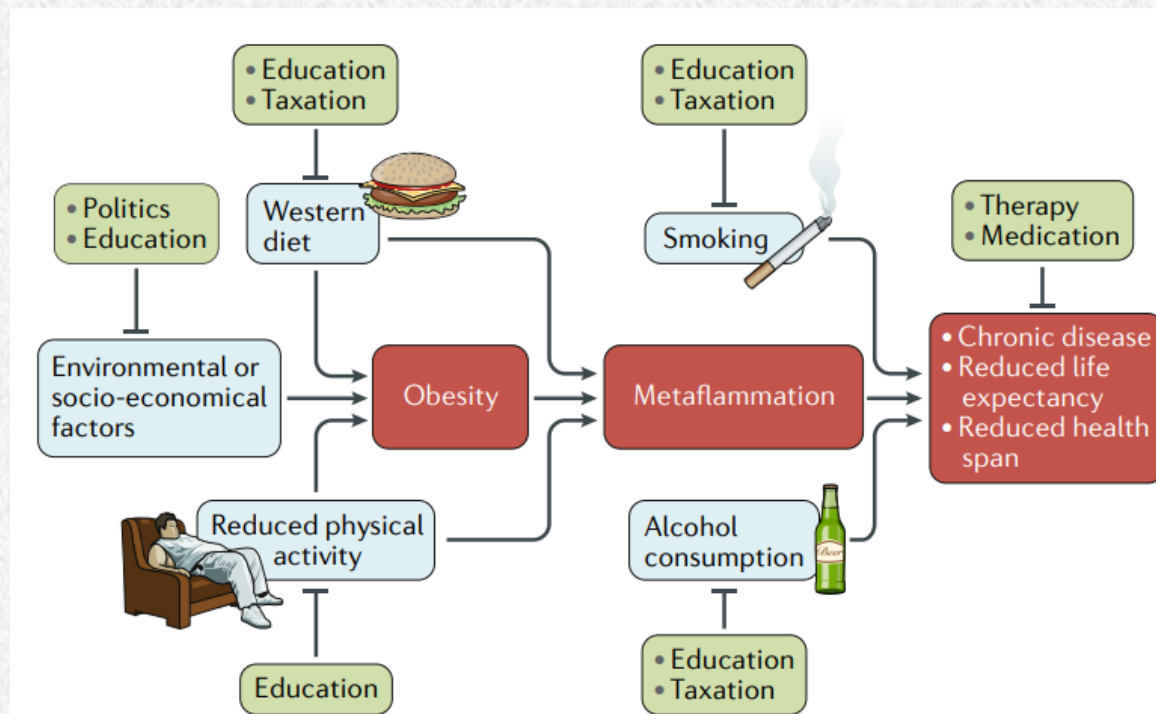


Fig. 1 | **Risk factors and mitigation for metaflammation.** A multipronged approach, including policies, taxation and education, is needed to stem the epidemic of chronic metabolic inflammatory diseases and reduced life expectancy caused by the Western lifestyle.

Metaflammation: chronic metabolic inflammation

Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος στη φλεγμονή και τις φλεγμονώδεις νόσους

- Ανεξάρτητες συσχετίσεις μεταξύ ανθυγιεινών διατροφικών προτύπων, καπνίσματος, έλλειψης φυσικής δραστηριότητας με δείκτες φλεγμονής, όπως ο CRP, IL-6, αντιπονεκτίνη κ.ά.
- Μέχρι πριν λίγα χρόνια δεν υπήρχαν πολλές μελέτες που αξιολογούσαν τα διατροφικά πρότυπα σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου της φλεγμονής και των φλεγμονωδών νόσων, όπως είναι οι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες
- Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ SNPs και περιβαλλοντικών παραγόντων που επιδρούν στη φλεγμονώδη απόκριση.
- Η ταυτόχρονη μελέτη περιβαλλοντικών παραγόντων με φλεγμονώδεις δείκτες αλλά και της αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος με τους ίδιους δείκτες μπορεί να βοηθήσει στην ανίχνευση καθοριστών της συστημικής φλεγμονής και στην καλύτερη κατανόηση της συμβολής τους στις φλεγμονώδεις νόσους.

Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος στη φλεγμονή (I)

- Η μελέτη της αλληλεπίδρασής τους μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση στην πρόληψη και θεραπεία της χαμηλού βαθμού χρόνιας συστημικής φλεγμονής
- Toll-like receptor (TLR) 4: PRR, ενεργοποιείται από LPS, σχέση με «μεταβολική ενδοτοξαιμία» - ελαφρώς αυξημένα επίπεδα LPS από το έντερο, χωρίς να σημαίνει απαραίτητα παρουσίας λοίμωξης, που σχετίζονται με υψηλό προφλεγμονώδες και οξειδωτικό περιβάλλον σε μεταβολικές διαταραχές πχ παχυσαρκία. SNPs στο χρωμ. 9q32-q33 +896 A>G (rs4986790) and +1196 (rs4986791), Asp299Gly, Thr399Ile, υπερύθμιση του σηματοδοτικού μονοπατιού TLR, σχετίζονται με διάφορες χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις πχ καρκίνο, ΙΦΝΕ. Πχ.

Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος στη φλεγμονή (I)

25

Table 4. OR (95%CI) for INF cluster at upper 50th percentile of plasma FA, stratified by *TLR4* SNP genotypes.

Plasma FA (%)	rs 5030728			rs11536889		
	GG (n=127)	GA+AA (n=135)	P inter	GG (n=212)	GC+CC (n=50)	P inter
14:0	1.35 (0.6-3.03)	0.91 (0.42-1.98)	0.428	1.17 (0.64-2.13)	0.76 (0.15-4)	0.573
16:0	1.13 (0.51-2.5)	1.75 (0.83-3.71)	0.489	1.33 (0.74-2.38)	1.23 (0.28-5.39)	0.934
16:1 n-7	0.78 (0.33-1.83)	1.37 (0.62-3.04)	0.358	1.00 (0.53-1.87)	0.64 (0.13-3.21)	0.797
18:0	0.76 (0.34-1.68)	0.62 (0.29-1.32)	0.703	0.80 (0.44-1.46)	0.29 (0.05-1.55)	0.167
18:1	0.82 (0.35-1.91)	1.14 (0.52-2.5)	0.830	0.86 (0.46-1.6)	2.73 (0.53-14.01)	0.168
18:2 n-6	2.14 (0.9-5.08)	0.78 (0.36-1.68)	0.187	1.56 (0.83-2.92)	0.39 (0.09-1.78)	0.109
18:3 n-3	2.09 (0.91-4.8)	0.90 (0.43-1.9)	0.166	1.52 (0.84-2.74)	0.42 (0.09-2.04)	0.168
20:3 n-6	1.53 (0.69-3.41)	0.89 (0.42-1.91)	0.507	1.12 (0.61-2.04)	2.11 (0.45-9.87)	0.702
AA	0.47 (0.21-1.08)	0.61 (0.29-1.29)	0.746	0.48 (0.26-0.87)	1.75 (0.35-8.8)	0.232
EPA	0.57 (0.24-1.36)	0.83 (0.38-1.83)	0.851	0.67 (0.36-1.26)	0.59 (0.14-2.55)	0.643
DPA	1.08 (0.48-2.4)	0.50 (0.23-1.11)	0.116	0.77 (0.42-1.42)	0.66 (0.13-3.46)	0.494
DHA	1.16 (0.47-2.82)	0.36 (0.16-0.79)	0.085	0.52 (0.28-0.96)	1.47 (0.3-7.25)	0.311
SFA	0.84 (0.38-1.86)	1.49 (0.71-3.13)	0.414	1.12 (0.63-2.01)	0.93 (0.21-4.22)	0.620
MUFA	0.79 (0.34-1.86)	1.33 (0.6-2.94)	0.579	0.91 (0.48-1.71)	2.96 (0.57-15.36)	0.150
PUFA	1.21 (0.53-2.75)	0.66 (0.3-1.45)	0.446	0.94 (0.52-1.73)	0.93 (0.21-4.18)	0.786
n-3 HUFA	0.97 (0.4-2.35)	0.44 (0.21-0.95)	0.130	0.67 (0.37-1.23)	0.35 (0.06-1.96)	0.430
n-6	1.09 (0.48-2.46)	0.50 (0.23-1.13)	0.296	0.94 (0.51-1.73)	0.19 (0.03-1.08)	0.089
n-3	0.52 (0.22-1.26)	0.45 (0.21-0.96)	0.653	0.54 (0.29-0.99)	0.19 (0.03-1.45)	0.433
n-6/n-3	2.40 (0.95-6.04)	1.26 (0.58-2.75)	0.597	1.64 (0.86-3.13)	3.02 (0.62-14.67)	0.382
AA/EPA	1.20 (0.51-2.83)	1.01 (0.47-2.18)	0.848	0.89 (0.48-1.66)	5.96 (1.02-34.68)	0.034
SCD-16	0.49 (0.21-1.17)	1.41 (0.63-3.14)	0.156	0.80 (0.42-1.51)	0.98 (0.2-4.79)	0.760
SCD-18	1.16 (0.51-2.63)	2.09 (0.97-4.53)	0.333	1.37 (0.75-2.52)	3.20 (0.6-17.17)	0.248
D5D	0.36 (0.16-0.82)	0.63 (0.3-1.35)	0.447	0.43 (0.24-0.79)	0.69 (0.14-3.36)	0.491
D6D	1.52 (0.68-3.42)	1.56 (0.73-3.34)	0.985	1.52 (0.84-2.77)	1.49 (0.35-6.36)	0.746

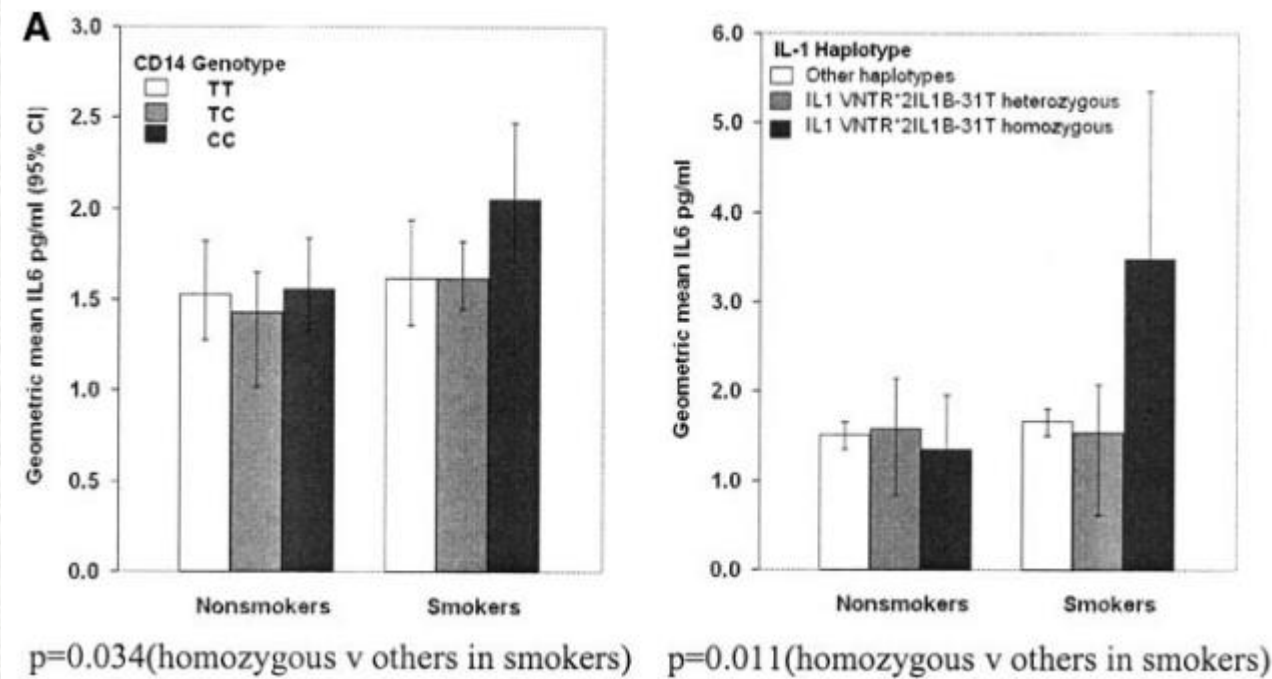
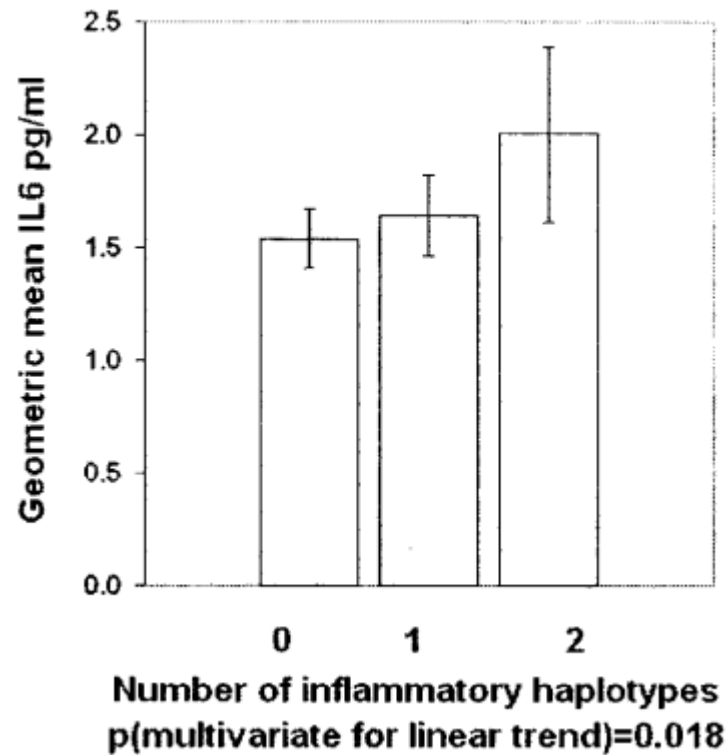
AA-Arachidonic acid; DHA-Docosahexaenoic acid; DPA-Docosapentaenoic acid; D5D-Delta-5-desaturase; D6D-Delta-6-desaturase; EPA-Eicosapentaenoic acid; HUFA-Highly unsaturated fatty acid; SCD-Stearoyl-CoA desaturase; SFA-Saturated fatty acid. P inter = P gene-fatty acid interaction. Multiple logistic regression including age, BMI $\geq$ 28.9, gender and smoking habits as covariates. * P<0.05 was statistically significant.

- 1102 ενήλικοι άντρες και γυναίκες
- 12 FAs, GC
- 4 SNPs, TLR4, Real-Time PCR, rs4986790, rs4986791, rs5030728, rs11536889
- Cluster analysis, 11 φλεγμονώδεις δείκτες, INF, non-INF
- Multiple logistic regression, odds ratio, αλληλεπίδραση μεταξύ SNP και επίπεδα FA, επηρεάζει πιθανότητα να ανήκεις στην ομάδα INF cluster
- rs11536889 SNP, μειωμένη αναστολή από miRNA-642, επομένως αυξάνεται TLR4 στη μεμβράνη των μονοκύτταρων, υψηλό, AA/EPA σημαίνει χαμηλότερο EPA στη μεμβράνη, EPA αναστέλλει το TLR4 μονοπάτι, υπόστρωμα στα αντιφλεγμονώδη εικοσανοειδή
- GC+CC επωφελούνται από χαμηλό AA/EPA

Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος στη φλεγμονή (II)

26

Jerrard-Dunne et al., Smoke, 2004



- 1000 άτομα, 50-65, καπνιστικές συνήθειες, ορό IL-6 ELISA, γονοτύπηση 6 πολυμορφισμών σε 4 προφλεγμονώδη γονίδια (IL-6-174, IL-1, IL-1 receptor antagonist VNTR, CD14)
- Γενετικό σκορ (2: ομόζυγοι για ≥ 2 φλεγμονώδεις φαινοτύπους, 0: ομόζυγος για κανέναν)
- Η επίδραση του γενετικού προφίλ επηρεάζεται από το κάπνισμα;
- Προσθήκη αλληλεπίδρασης στο regression model (smoking status, pack-years of smoking)

Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος σε φλεγμονώδη νοσήματα (IBD)

Table 2 | Gene–environment studies of diet in IBD

Dietary exposure(s)	Genetic variant(s)	Outcome(s)	Population and design	Key findings ^a	Refs
Dietary n-6:n-3 fatty acid intake ratio	15 SNPs in 3 PUFA metabolism genes (<i>FADS1</i> , <i>FADS2</i> and <i>CYP4F3</i>)	CD	- Case–control study 182 newly diagnosed paediatric patients with CD matched to 250 controls	- Statistically significant interactions involving 6 of the candidate SNPs and the n-6:n-3 fatty acid ratio ($P_{\text{interaction}} \leq 0.04$ for all comparisons) - Higher n-6:n-3 ratio was associated with an increased risk of CD among children with the GG genotype at rs1290617 in <i>CYP4F3</i> (OR 2.91, 95% CI 0.90–9.39), but not among those with the TT genotype (OR 0.92, 95% CI 0.44–1.89; $P_{\text{interaction}} = 0.04$)	70
Dietary potassium and sodium intake	6 SNPs in <i>T_H17</i> cell pathway genes (<i>JAK2</i> , <i>STAT3</i> , <i>CCR6</i> , <i>IL21</i> , <i>IL10</i> and <i>IL23R</i>)	CD and UC	- Nested case–control study among women enrolled in the NHS and NHSII 169 individuals with CD matched to 740 control participants and 202 individuals with UC matched to 740 control participants	- The association between dietary potassium intake and risk of CD was modified by the rs7657746 variant in <i>IL21</i> ($P_{\text{interaction}} = 0.004$) - Among women with the GG genotype in <i>IL21</i>, increasing potassium intake was associated with a higher risk of CD (OR 1.58, 95% CI 1.15–2.16 per 200 mg increase in potassium intake) - By contrast, increasing potassium intake was associated with a lower risk of CD among those with the AA genotype in <i>IL21</i> (OR 0.90, 95% CI 0.82–0.98)	69
Total dietary intakes of iron, haem iron and red meat	180 GWAS-identified CD and UC risk variants	CD and UC	- Nested case–control study among women enrolled in the NHS and NHSII 169 individuals with CD matched to 740 control participants and 202 individuals with UC matched to 740 control participants	- Statistically significant interaction between haem iron intake and the UC risk variant rs1801274 in <i>FCGR2A</i> ($P_{\text{interaction}} = 7 \times 10^{-5}$) - Among women with the GG genotype in <i>FCGR2A</i>, increasing haem iron intake was associated with a substantially lower risk of UC (OR 0.11, 95% CI 0.03–0.37 for each 1 g increase in haem iron intake) - Among women with the TT genotype in <i>FCGR2A</i>, increasing haem iron intake was associated with an almost threefold higher risk of UC (OR 2.76, 95% CI 1.02–7.48)	31
Dietary n-3:n-6 fatty acid ratio	8 SNPs in 3 PUFA metabolism genes (<i>FADS1</i> , <i>FADS2</i> and <i>CYP4F3</i>)	CD and UC	- Nested case–control study among women enrolled in the NHS and NHSII 101 individuals with CD and 139 individuals with UC matched to 495 control participants	- The association between n-3:n-6 PUFA intake ratio and UC was modified by the rs4646904 SNP in <i>CYP4F3</i> ($P_{\text{interaction}} = 0.049$) - A high (greater than or equal to the median) n-3:n-6 intake ratio was associated with a lower risk of UC among women with the GG or AG genotypes in <i>CYP4F3</i> (OR 0.57, 95% CI 0.32–0.99), but not among those with the AA genotype (OR 0.95, 95% CI 0.47–1.93)	69

CD, Crohn's disease; GWAS, genome-wide association study; n-3, omega-3; n-6, omega-6; NHS, Nurses' Health Study; PUFA, polyunsaturated fatty acid; SNP, single nucleotide polymorphism; *T_H17*, T helper 17; UC ulcerative colitis. ^aEstimates are from multivariable-adjusted models. $P_{\text{interaction}}$ refers to the multiplicative interaction between the dietary exposure and the genetic variant of interest.

- no “one size fits all” diet στις ΙΦΝΕ
- Η μελέτη των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-διατροφής στις ΙΦΝΕ μπορεί να συμβάλλει στην εξήγηση της ποικιλομορφίας που παρατηρείται στην απόκριση στο φαγητό σε αυτούς τους ασθενείς

Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος σε φλεγμονώδη νοσήματα (IBD)

28

TABLE 4. Risk of Crohn's Disease by Ratio of n-3/n-6 Fatty Acid Intake Stratified by Genotype

Polymorphism	Wild Type		Variant		<i>P</i> (Interaction)
	Cases/Control	Odds Ratio (95% CI)	Cases/Control	Odds Ratio (95% CI)	
CYP4F3					
rs4646904 (GG/AG, AA)	66/282	0.92 (0.50–1.70)	35/212	1.73 (0.77–3.88)	0.48
rs1290617 (GG/GT-TT)	43/192	1.43 (0.67–3.03)	74/270	0.99 (0.51–1.91)	0.94
rs3794987 (GG/GA-AA)	70/334	1.03 (0.58–1.83)	27/128	1.77 (0.66–4.76)	0.81
rs2683037 (TT/AT-AA)	70/318	1.20 (0.68–2.11)	27/144	0.96 (0.35–2.63)	0.85
FADS1					
rs174561 (TT/CT-CC)	60/292	1.02 (0.55–1.89)	37/170	1.21 (0.54–2.68)	0.71
rs174556 (TT/CT-TT)	31/151	1.58 (0.63–3.96)	66/311	1.00 (0.56–1.80)	0.21
FADS2					
rs3834458 (TT/-T –)	61/270	1.28 (0.69–2.36)	36/192	0.93 (0.41–2.13)	0.88
rs174575 (CC/CG-GG)	38/197	1.83 (0.82–4.10)	59/265	0.82 (0.44–1.55)	0.07

TABLE 2. Risk of Ulcerative Colitis by Ratio of n-3/n-6 Fatty Acid Intake, Stratified by Genotype

Polymorphism	Wild Type		Variant		<i>P</i> (interaction)
	Cases/Control	Odds Ratio (95% CI)	Cases/Control	Odds Ratio (95% CI)	
CYP4F3					
rs4646904 (GG/AG, AA)	84/282	0.57 (0.32–0.99)	55/212	0.95 (0.47–1.93)	0.049
rs1290617 (GG/GT-TT)	48/192	1.03 (0.49–2.17)	79/270	0.47 (0.26–0.84)	0.32
rs3794987 (GG/GA-AA)	91/334	0.56 (0.33–0.96)	36/128	0.75 (0.31–1.81)	0.55
rs2683037 (TT/AT-AA)	84/318	0.67 (0.39–1.15)	43/144	0.57 (0.24–1.33)	0.65
FADS1					
rs174561 (TT/CT-CC)	79/292	0.64 (0.36–1.11)	48/170	0.56 (0.26–1.21)	0.81
rs174556 (TT/CT-TT)	36/151	0.46 (0.19–1.07)	91/311	0.69 (0.40–1.18)	0.66
FADS2					
rs3834458 (TT/-T -)	70/270	0.70 (0.38–1.29)	57/192	0.48 (0.23–0.96)	0.56
rs174575 (CC/CG-GG)	46/197	0.74 (0.34–1.59)	81/265	0.61 (0.35–1.07)	0.30

All odds ratio are for intake > median versus intake < median.

- 101 CD, 139 UC, 495 controls.
- FFQ: πρόσληψη διαιτητικού λίπους
- Γονοτύπηση 8 SNPs (4 CYP4F3, 2 FADS1, 2FADS2)
- Logistic regression models interaction genotype, n3:n6 PUFA intake and risk of CD and UC
- UC, High n3:n6 PUFA intake, reduced risk of UC, GG/AG genotype CYP4F3 (OR 0.57, 95% CI, 0.32–0.99) but not those with the AA genotype

Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος σε φλεγμονώδη νοσήματα (IBD)

29

Table 3. Differential gene-smoking interaction in CD and UC

Smoking contrast	Chr	SNP	Minor allele	CD			UC			p [*]
				OR [95% CI]	p	p _h	OR [95% CI]	p	p _h	
never vs ever	6	rs3127599	A	1.10 [1.04, 1.17]	1.5×10 ⁻³	0.88	0.91 [0.85, 0.97]	7.1×10 ⁻³	0.19	3.6×10 ⁻⁵
	11	rs117833518	A	0.81 [0.70, 0.95]	8.4×10 ⁻³	0.49	1.33 [1.12, 1.58]	1.2×10 ⁻³	0.86	3.0×10 ⁻³
	19	rs2230330	A	0.58 [0.38, 0.87]	8.7×10 ⁻³	0.76	1.84 [1.18, 2.85]	6.8×10 ⁻³	0.63	1.6×10 ⁻⁴
never vs current	6	rs176095	G	1.12 [1.04, 1.21]	3.3×10 ⁻³	0.33	0.83 [0.74, 0.94]	4.3×10 ⁻³	0.94	7.1×10 ⁻⁵
	14	rs10400765	G	0.90 [0.83, 0.97]	7.3×10 ⁻³	0.75	1.19 [1.06, 1.34]	3.4×10 ⁻³	0.41	8.6×10 ⁻⁵
	16	rs9940076	A	1.09 [1.02, 1.17]	7.3×10 ⁻³	0.92	0.85 [0.77, 0.94]	1.6×10 ⁻³	0.58	4.1×10 ⁻⁵
never vs former	1	rs6682359	A	1.12 [1.03, 1.22]	5.8×10 ⁻³	0.94	0.91 [0.85, 0.98]	9.0×10 ⁻³	0.56	1.5×10 ⁻⁴

Chr: chromosome; **OR, p:** genotypic odds ratio for exposure (see **Methods**) and p value from a fixed-effects inverse-variance meta-analysis, based upon center -specific Wald tests. Before meta-analysis, p values were individually adjusted for possible population stratification, following a genomic control approach. **p_h:** heterogeneity (across study center) p value from a Cochran Q test; **p^{*}:** p value from a heterogeneity (Cochran Q) test of OR differences in the CD and UC; **95% CI:** 95% confidence interval.

Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος σε φλεγμονώδη νοσήματα (RA)

30

Table 2 Interaction analysis between SNPs from SGK1 gene and salt intake for the development of ACPA-positivity among ever-smokers, results from case-case analysis

SNP risk allele	Salt	SNP	RA cases			
			Overall cases	ACPA-positive cases	ACPA-negative cases	ACPA-positivity OR (95% CI)
rs12663728_G	–	–	111	74 (66.7)	37 (33.3)	1.0 ref
	+	–	228	161 (70.6)	67 (29.4)	1.1 (0.7 to 1.8)
	–	+	61	37 (60.7)	24 (39.4)	0.7 (0.4 to 1.5)
	+	+	142	110 (77.5)	32 (22.5)	1.6 (0.9 to 2.8)
AP (95% CI), p values						–0.7 (–1.6 to 0.2), 0.2
rs9402571_C	–	–	111	74 (66.7)	37 (33.3)	1.0 ref
	+	–	230	163 (70.9)	67 (29.1)	1.2 (0.7 to 1.9)
	–	+	61	37 (60.7)	24 (39.3)	0.7 (0.4 to 1.5)
	+	+	140	108 (77.1)	32 (22.9)	1.6 (0.9 to 2.8)
AP (95% CI), p values						–0.6 (–1.5 to 0.3), 0.2
rs1057293_A	–	–	122	77 (63.1)	45 (36.9)	1.0 ref
	+	–	294	216 (73.5)	78 (26.5)	1.5 (0.9 to 2.4)
	–	+	50	34 (68.0)	16 (32.0)	1.3 (0.6 to 2.6)
	+	+	76	55 (72.4)	21 (27.6)	1.6 (0.8 to 3.0)
AP (95% CI), p values						–0.1 (–1.0 to 0.7), 0.8
rs4896036_A	–	–	63	41 (65.1)	22 (34.9)	1.0 ref
	+	–	122	91 (74.6)	31 (25.4)	1.4 (0.7 to 2.8)
	–	+	109	70 (64.2)	39 (35.8)	0.9 (0.5 to 1.7)
	+	+	248	180 (72.6)	68 (27.4)	1.3 (0.7 to 2.3)
AP (95% CI), p values						0.0 (–0.7 to 0.7), 1.0
rs9493883_G	–	–	96	58 (60.4)	38 (39.6)	1.0 ref
	+	–	191	139 (72.8)	52 (27.2)	1.1 (0.7 to 1.7)
	–	+	76	53 (69.7)	23 (30.3)	1.1 (0.6 to 1.9)
	+	+	179	132 (73.7)	47 (26.3)	1.2 (0.8 to 1.9)
AP (95% CI), p values						–0.1 (–0.8 to 0.6), 0.7

- Αυξημένο ρίσκο σε βαρείς καπνιστές με υψηλή πρόσληψη αλατιού.

- + exposed, μέτρια με υψηλή κατανάλωση αλατιού, φορείς αλληλομόρφου κινδύνου
- unexposed, χαμηλή πρόσληψη αλατιού, μη φορείς

Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος σε φλεγμονώδη νοσήματα(SLE)

31

Table 3. Interaction between *GSTM1* null genotypes, occupational sunlight exposure, and risk of developing SLE, by race*.

	Sun Exposure, mo**	<i>GSTM1</i> Positive			<i>GSTM1</i> Null			p Value for <i>GSTM1</i> -Sun Interaction†
		Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR (95% CI)	Cases, n (%)	Controls, n (%)	OR (95% CI)	
Caucasians††	< 24	39 (46)	83 (41)	1.0 (referent)	23 (27)	78 (39)	0.6 (0.3, 1.5)	0.028
	≥ 24	9 (11)	27 (13)	0.6 (0.3, 1.2)	14 (16)	14 (7)	1.6 (0.5, 1.5)	
African-Americans†††	< 24	89 (62)	45 (62)	1.0 (referent)	22 (15)	10 (14)	1.0 (0.4, 2.6)	0.91
	≥ 24	26 (18)	14 (19)	0.9 (0.4, 2.0)	7 (5)	4 (5)	1.0 (0.2, 3.8)	

*Logistic regression adjusting for age, sex, state, and education, estimating odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

**Occupational sunlight exposure based on job history obtained for each job lasting 12 or more months, and based on a question asking if the job involved work in the sun for 10 or more hours per week for at least 3 months of the year; months in these jobs was summed up to the diagnosis age for cases or corresponding reference age for controls.

† Interaction p value based on comparison of the likelihood ratio statistic for the model with only the variables representing the main effects of *GSTM1* null genotype and of sunlight with the model that also included a variable representing their combined effects. A statistically significant p value implies that the model with the interaction term is a better fit with the data, and thus that the interaction should be considered when interpreting the effects of either genotype or sunlight.

†† 85 Caucasian cases, 202 Caucasians controls, ††† 144 African-American cases, 73 African-American controls.

- glutathione S-transferase (GST), αποτοξίνωση από ROS,
- Ομοζυγωτία για null *GSTM1* καθαρίζουν ROS πιο αργά, μεγαλύτερο ρίσκο για βλάβες σε ενδοκυττάρια μόρια

Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος σε φλεγμονώδη νοσήματα(OA)

32

Park, Diagnostics, 2022

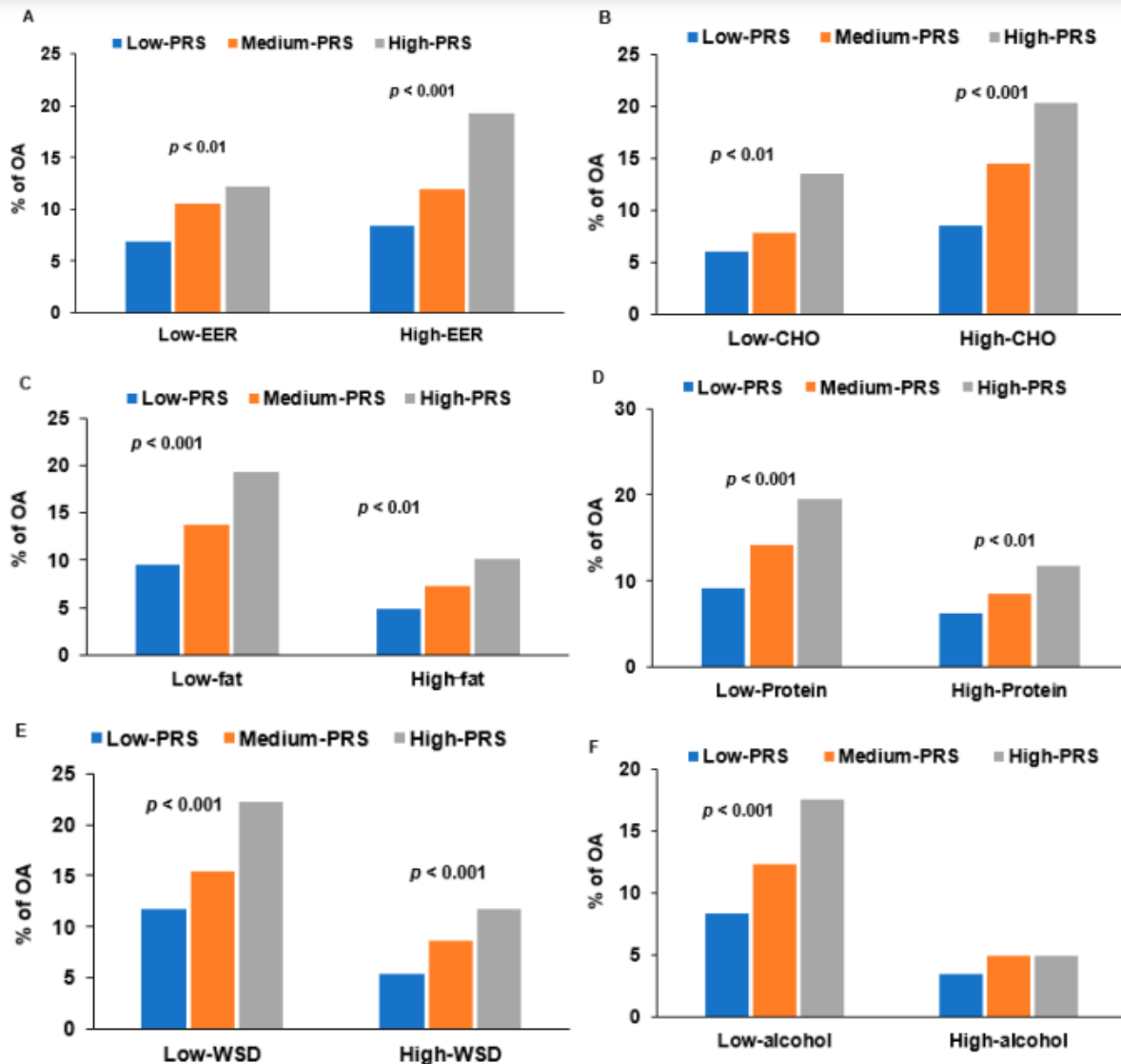


Table 5. Adjusted odds ratios for osteoarthritis risk by polygenic risk scores of the 5-SNP best model (PRS) for gene-gene interaction after covariate adjustments according to lifestyle patterns.

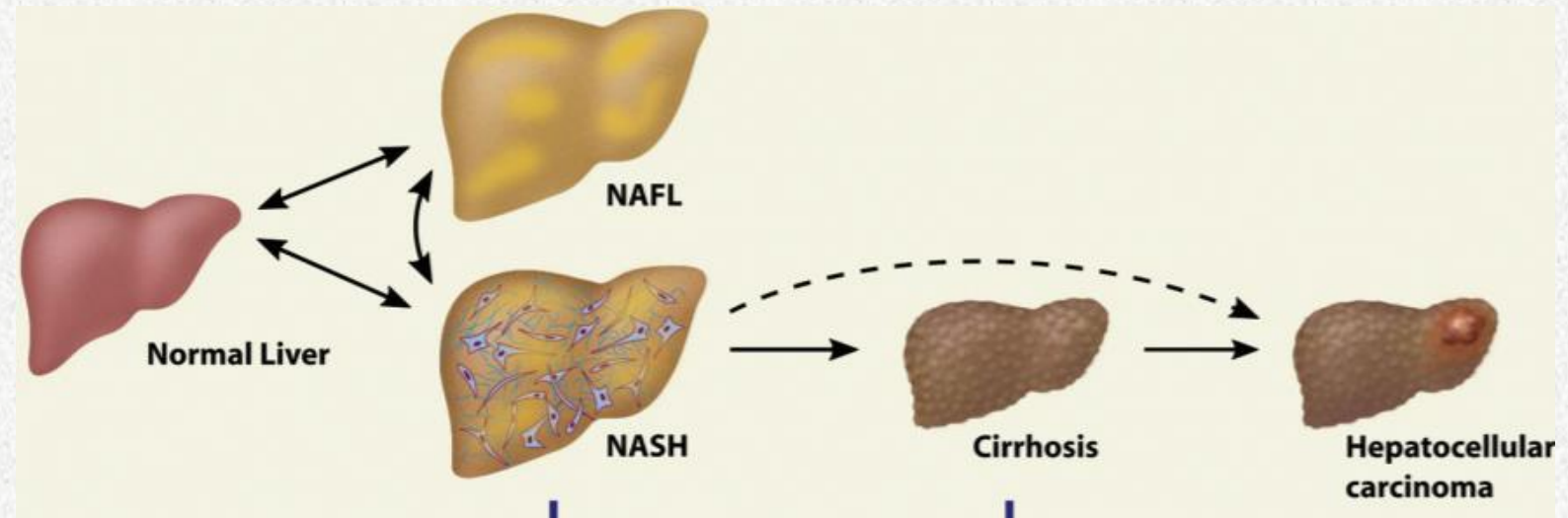
	Low-PRS (n = 2373) ¹	Medium-PRS (n = 1583)	High-PRS (n = 1474)	PRS-Nutrient Interaction p-Value ³
Low energy	1	1.797 (1.290~2.503) ²	3.010 (1.937~4.678)	0.0048
High energy ⁴	1	1.934 (1.400~2.673)	5.137 (3.396~7.770)	
Low carbohydrate	1	1.831 (1.091~2.439)	3.367 (2.200~5.783)	0.0864
High carbohydrate ⁵	1	1.905 (1.450~2.502)	3.878 (2.677~5.616)	
Low protein	1	1.979 (1.462~2.678)	4.201 (2.794~6.317)	0.0367
High protein ⁶	1	1.619 (1.154~2.272)	3.385 (2.217~5.168)	
Low fat	1	1.791 (1.315~2.439)	3.010 (1.937~4.678)	0.0420
Moderate fat ⁷	1	2.019 (1.315~3.100)	3.641 (2.168~6.117)	
Low alcohol	1	1.865 (1.474~2.360)	4.011 (2.948~5.459)	0.0207
High alcohol ⁸	1	1.333 (0.603~2.948)	2.403 (0.907~6.366)	
Low PBD	1	1.949 (1.413~2.690)	3.776 (2.361~6.039)	0.0304
High PBD ⁹	1	2.244 (1.478~3.409)	4.103 (2.362~7.128)	
Low RMD	1	1.729 (1.309~2.282)	3.855 (2.698~5.508)	0.0591
High RMD ¹⁰	1	1.555 (1.070~2.261)	3.817 (2.350~6.198)	
Low exercise	1	2.079 (1.548~2.793)	4.015 (2.741~5.881)	0.1367
High exercise ¹²	1	2.163 (1.601~2.922)	4.633 (3.167~6.778)	
Non-smoker	1	1.484 (1.051~2.096)	2.904 (1.820~4.635)	0.1207
Smoker + former smoker	1	1.882 (1.478~2.395)	4.583 (3.349~6.270)	
	1	1.721 (1.363~2.174)	3.719 (2.735~5.056)	

¹ PRS was divided into three categories (0-3, 4-6, and >6) by three groups as the low, medium, and high groups of the 5-SNP best model of GMDR. Low-PRS was the reference. ² Values were expressed as odds ratio and 95% confidence intervals. ³ Multivariate regression models include the main effects, interaction terms of gene and main effects (energy and nutrient intake), and potential confounders including sex, age, BMI, the status of smoking and drinking, levels of income and education, job, physical activity, hypertension, energy, milk, percent intake of carbohydrate and fat, and medication for arthritis and dermatitis. The cutoff points of the parameters were defined as: ⁴ <estimated energy intake, ⁵ <70% carbohydrate, ⁶ <13% protein, ⁷ <15% fat, ⁸ <20 g/day alcohol, ⁹⁻¹¹ Western-style diet (WSD), plant-based diet (PBD), and rice-main diet (RMD), respectively, and ¹² 150 min moderate exercise per week.

- Κορέα, 580 cases, 4850 control, PRS GWAS genetic variants best model
- Υψηλή ενέργεια, χαμηλή πρωτεΐνη, πρόσληψη αλκοόλ, Δυτικού τύπου διατροφική πρόσληψη, υψηλό PRS, υψηλή επίπτωση OA

ΤΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ «MAST4HEALTH»

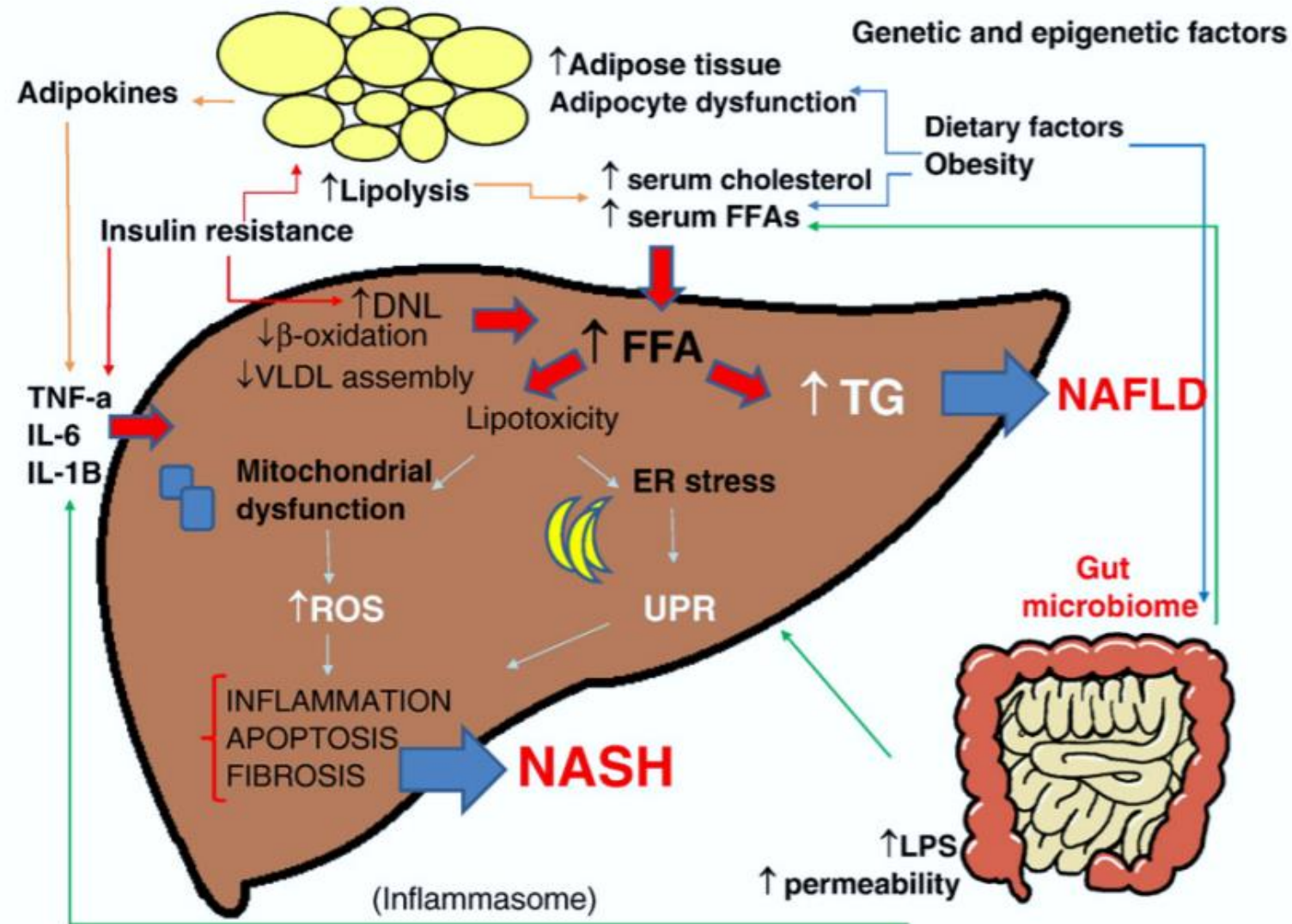
Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)



- Συσσώρευση τριγλυκεριδίων ήπαρ
- Όχι άλλη αιτιολογία, ή **>20 g ethanol per day** γυναίκες, **>30 g ethanol per day** άντρες
- Επιπολασμός: 20-29% παγκόσμιου γενικού πληθυσμού, 17–46% Δυτικές κοινωνίες
- Επίπτωση: 20-86/1000 person-years (liver enzymes, U/S), 34/1000 person-years (MRS)

NAFLD Pathogenesis

35



Multiple Parallel Hit Theory

NAFLD Diagnosis and treatment

36

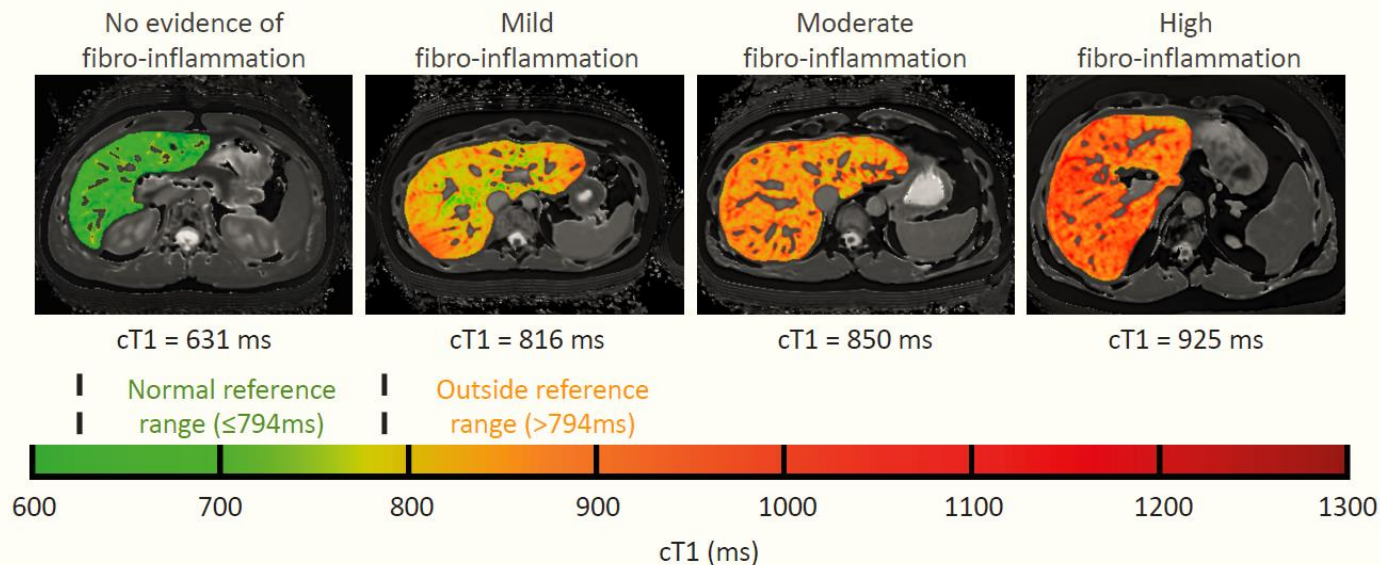
Hadi et al., 2018, Pavlides et al., 2016,
Vuppalanchi et al., 2012

Διάγνωση

- "Gold standard method" → βιοψία
- U/S, MRI
- LiverMultiscan: ίνωση, στεάτωση (LIF score, cT1, hepatic iron, % fat)

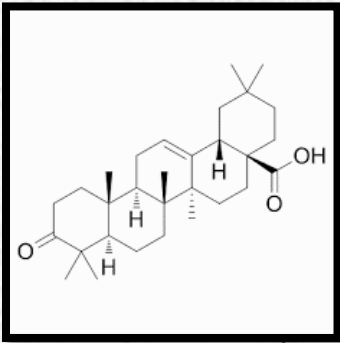
Θεραπεία

- Αλλαγές lifestyle (διαχείριση βάρους, άσκηση, αντιοξειδωτικά)
- Insulin sensitizing agents (i.e metformin and pioglitazone)
- Στατίνες

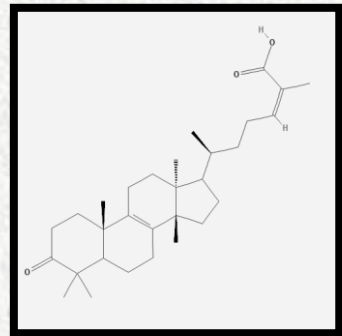


T1-relaxation time → ανταλλαγή ενέργειας μεταξύ νερού και γύρω ιστών, διόρθωση για σίδηρο. Υψηλή επαναληψιμότητα, καλή συσχέτιση με ιστολογικούς δείκτες.

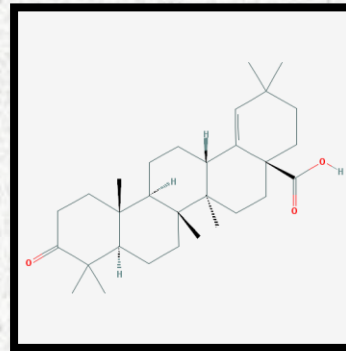
αποξηραμένο ρητινώδες έκκριμα που ρέει από τον κορμό και τα κλαδιά του ***Pistacia lentiscus***, ένας αιθαλής θάμνος, κοινός στην ανατολική Μεσόγειο. Var. Chia, NA Xio.



Oleanonic acid



Mastihadienonic acid



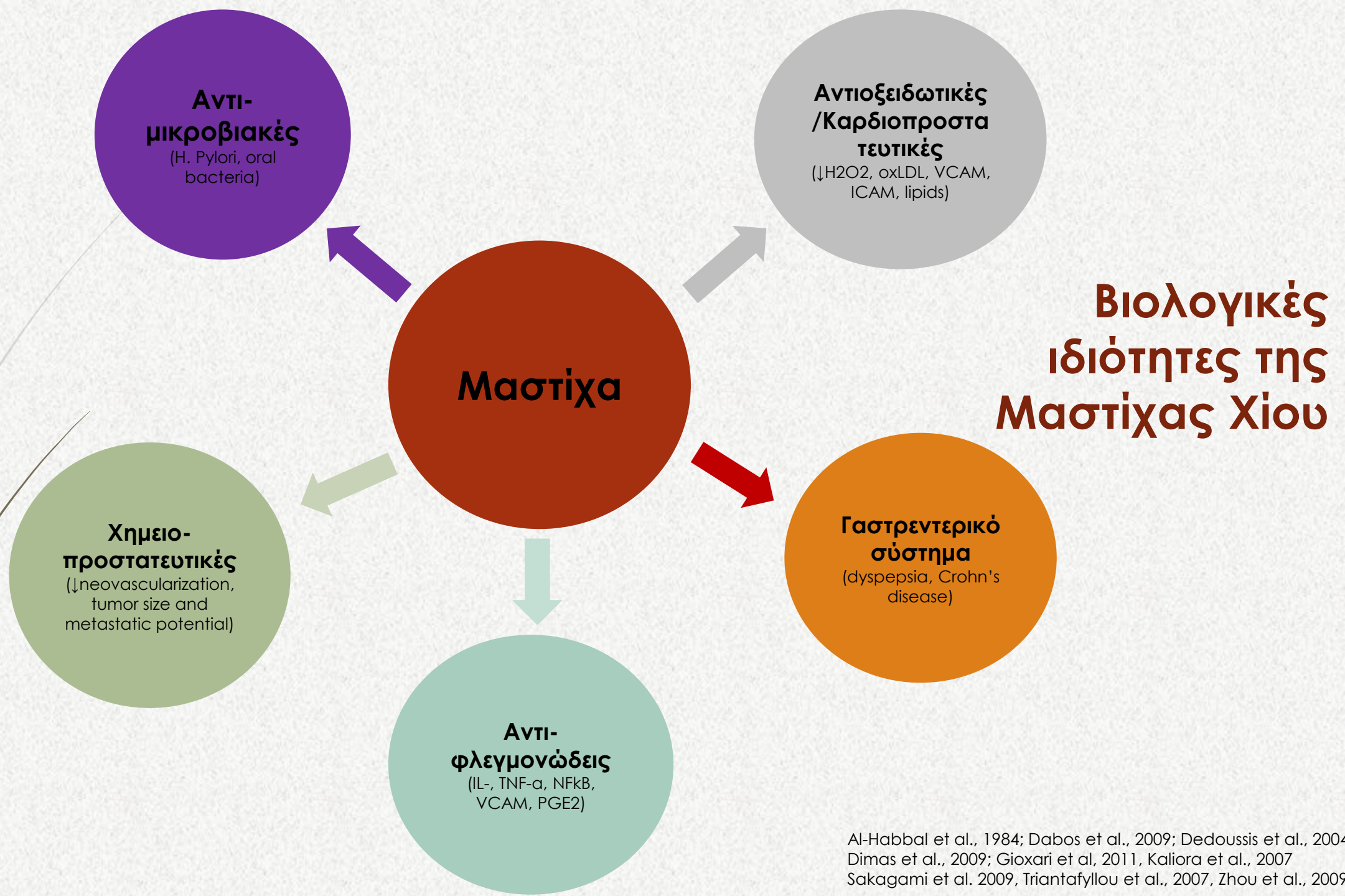
Moronic acid



Αποτελείται από:

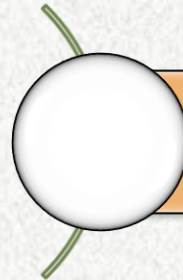
- Τριτερπενικά οξέα (i.e. mastihadienonic, isomastihadienonic, moronic, oleanonic acid)
- **Το πολυμερές** 1,4-poly-β-myrcene
- Αιθέριο **έλαιο** (i.e. α-pinene, β-pinene, β-myrcene)
- **Polysaccharides, phytosterols, phenolics**, κ.ά.





Σκοπός της μελέτης

- Η πρώτη μελέτη της δράσης της Μαστίχας Χίου στην NAFLD χρησιμοποιώντας omics προσεγγίσεις για να αποκαλύψει πιθανό αντιφλεγμονώδη ρόλο της στη νόσο
- Η διαλεύκανση των μηχανισμών δράσης της Μαστίχας στη φλεγμονή καθώς και κατά πόσον η γενετική ποικιλομορφία μπορεί να διαμεσολαβήσει στη δράση της



MAST4HEALTH

- Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή placebo controlled κλινική μελέτη
- 13 συνεργάτες, 8 χώρες (Bosnia, France, Germany, Greece, Italy, Serbia, Spain, United Kingdom)
- 3 κλινικά κέντρα (Greece, Italy and Serbia)
- Declaration of Helsinki of 1975, ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT03135873).
- verum and placebo πανομοιότυπα οργανοληπτικά.
- Τυχαιοποίηση με ειδικό λογισμικό

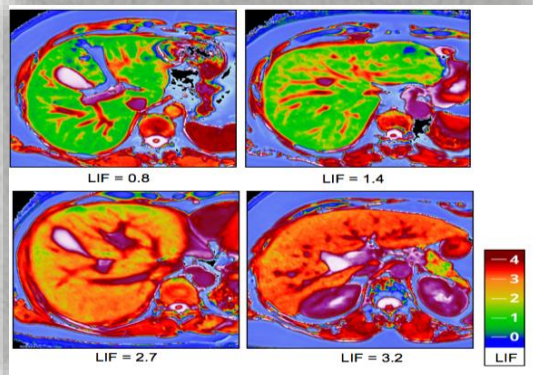
Κριτήρια ένταξης	Κριτήρια αποκλεισμού
Άντρες και γυναίκες	Ηπατοτοξική αγωγή, άλλες ηπατικές νόσοι
18-67 έτη	Απορρυθμιστος διαβήτης, θυρεοειδοπάθεια, συστηματική νόσος
$\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$	Κατάχρηση αλκοόλ
NAFLD/NASH Μέτρια έως σοβαρή ίνωση με βάση LIF (Perspectum Ltd, UK)	Εγκυμοσύνη, ειδική διαίτα, ψυχικές νόσοι, πρόσφατες αλλαγές βάρους
	Αντιοξειδωτικά, προβιοτικά, αντιβίωση 3 μήνες πριν ή και κατά τη διάρκεια της παρέμβασης

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

Βελτίωση ιστοπαθολογίας ήπατος όπως αποτυπώνεται σε LIF, CT1

Δευτερεύοντα

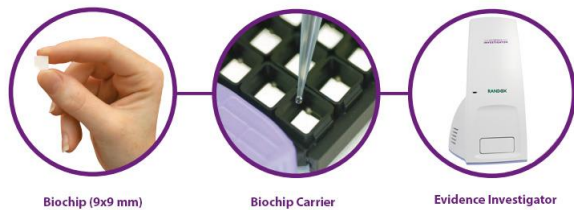
Αλλαγές σε ΔΜΣ, λιπίδια, ηπατικά ένζυμα, ινσουλινοαντίσταση, μεταβολωμικό προφίλ, φλεγμονώδεις δείκτες, μικροβίωμα, επιγενετικές τροποποιήσεις, αλληλεπιδράσεις γενετικού προφίλ με κατανάλωση Μαστίχας



- MagNA Pure LC DNA isolation kit II
- Library preparation of V3-V4 region of 16S rRNA
- Sequencing in Illumina MiSeq platform
- Amplicon sequence variants (ASV) from raw sequences with the DADA2 pipeline



- MagMAX™ mirVana™ Total RNA Isolation Kit
- Taqman Advanced miRNA assays
- StepOnePlus™ Real-Time PCR System
- ExpressionSuite™ Software



- Evidence Investigator™ Biochip Array technology
- Simultaneous quantitative detection of multiple analytes from a single sample
- Cytokine array of discrete regions of immobilised antibodies specific to different cytokines
- Sandwich chemiluminescent immunoassay



- Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS) based metabolomics
- Acquity® UPLC System (Waters).
- LTQ-Orbitrap® XL hybrid mass spectrometer equipped with an ESI source (Thermo Scientific).



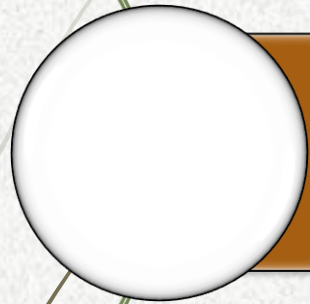
Διερεύνηση αλληλεπιδράσεων Μαστίχας-Γενετικού υποβάθρου



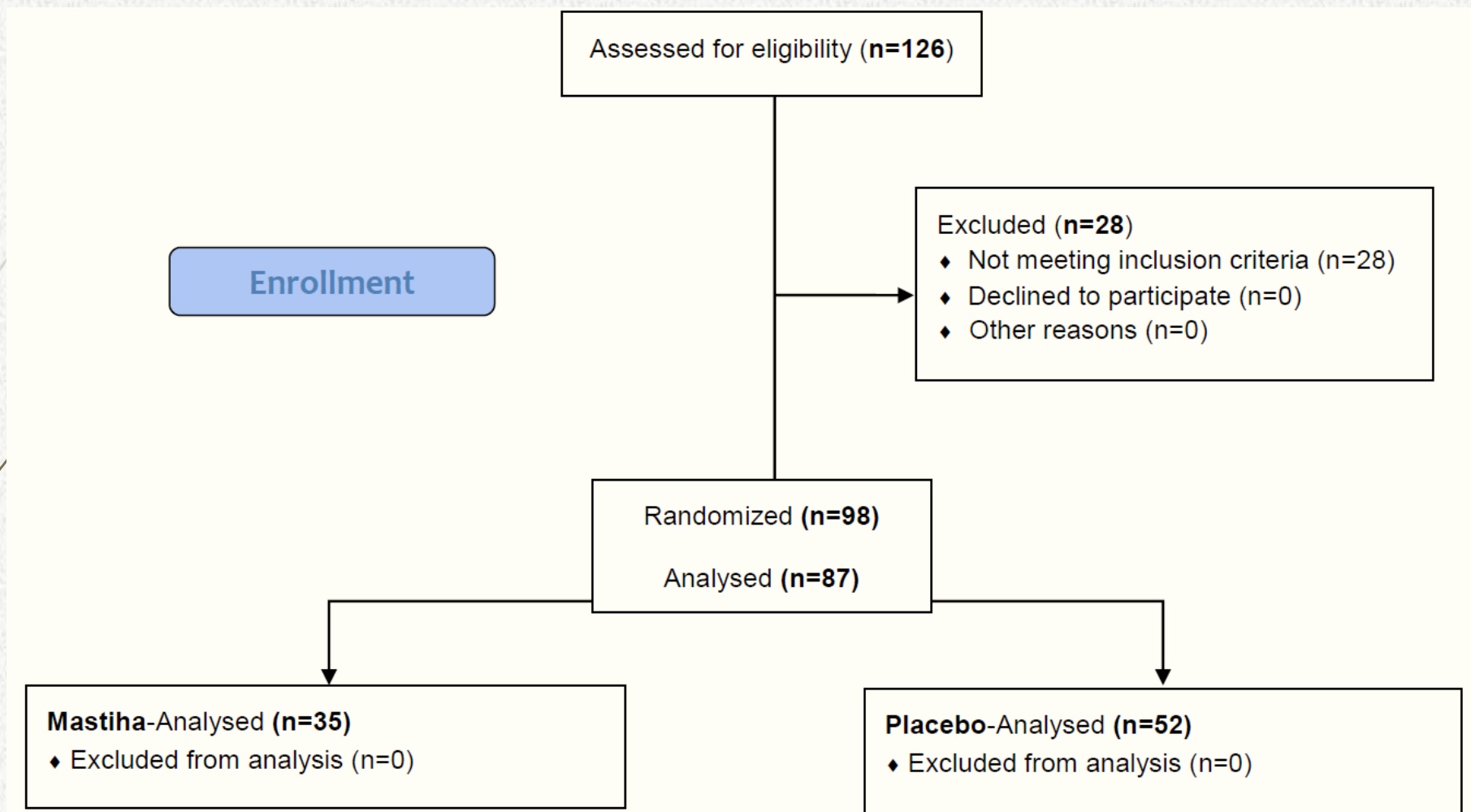
Infinium Global Screening Array-24
BeadChip

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/transcoded/0/04/From_spit_to_DNA-sample.webm/From_spit_to_DNA-sample.webm.480p.vp9.webm

- Απομόνωση DNA, 300μl buffy coat, iPrep™ PureLink® gDNA Blood Kit and iPrep™ Purification Instrument (Invitrogen, Thermo Fischer Scientific).
- Γονοτύπηση στην πλατφόρμα Illumina GSA microarray, Queen Mary University of London Genome Centre.
- 95 samples, 661,221 variants.
- Imputation 10,307,610 variants.
- Linear regression model, genome-wide interaction scan with the GxEScan software



Αποτελέσματα



	All		Placebo		Mastiha		
Baseline Characteristics	n	Mean (SD) or n	n	Mean (SD) or n	n	Mean (SD) or n	Pvalue*
Age (years)	98	48.83 (9.36)	57	48.95 (9.04)	41	48.66 (9.89)	0.929§
Sex (M/F)	98	68/30	57	42/15	41	26/15	0.386
Centre (GR/IT/SR)	98	38/30/30	57	23/17/17	41	15/13/13	0.931
Statin (Y/N)	98	12/86	57	8/49	41	4/37	0.636
T2D (Y/N)	98	4/94	57	2/55	41	2/39	1.000
Total Physical Activity Score	91	3622.17 (5128.18)	52	3536.78 (5345.85)	39	3736.04 (4889.48)	0.921
Smoking (Never/Ex/Current)	97	51/25/21	56	28/14/14	41	23/11/7	0.642
BMI (kg/m²)	98	34.44 (4.41)	57	34.66 (5.05)	41	34.14 (3.38)	0.513
Glucose (mg/dL)	93	102.44 (15.64)	53	102.89 (14.38)	40	101.84 (17.33)	0.893
120 min-OGTT glucose (mg/dL)	87	131.57 (47.47)	47	126.88 (41.86)	40	137.08 (53.33)	0.260
Insulin (µU/mL)	94	18.94 (9.79)	54	18.63 (10.46)	40	19.38 (8.92)	0.586
HOMA_IR	90	4.88 (2.6)	51	4.83 (2.69)	39	4.95 (2.52)	0.654
FINDRISK_score	96	13.67 (3.77)	56	13.32 (3.69)	40	14.15 (3.89)	0.217
TC (mg/dL)	98	201.75 (37.43)	57	202.91 (37.61)	41	200.14 (37.59)	0.528
LDL (mg/dL)	97	127.14 (34.64)	56	129.69 (37.31)	41	123.65 (30.75)	0.276
Triglycerides (mg/dl)	98	148.21 (65.08)	57	141.96 59.35)	41	156.91 (72.15)	0.331
HDL(mg/dL)	98	44.49 (10.35)	57	44.31 (9.91)	41	44.75 (11.04)	0.980
ALT (IU/L)	95	37.78 (20.45)	56	36.7 (21.67)	39	39.33 (18.71)	0.253
AST (IU/L)	95	25.29 (11.12)	56	24.39 (11.72)	39	26.59 (10.19)	0.198
AST/ALT	95	0.74 (0.24)	56	0.74 (0.25)	39	0.74 (0.22)	0.477
γ-GT (U/L)	97	55.12 (60.22)	57	49.63 (54.97)	40	62.95 (66.94)	0.305
NFS_score	97	-1.97 (1.39)	57	-2.01 (1.53)	40	-1.91 (1.2)	0.713
NASH_score	88	-1.24 (0.94)	50	-1.32 (0.94)	38	-1.14 (0.94)	0.218
LIF	95	2.26 (0.62)	55	2.25 (0.68)	40	2.29 (0.55)	0.667
Hepatic_Iron (mg/g)	98	1.25 (0.22)	57	1.24 (0.24)	41	1.26 (0.2)	0.451
cT1 (ms)	95	878.36 (79.49)	55	879.88 (92.12)	40	876.26 (58.93)	0.876
PDFF (%)	96	16.47 (11.98)	57	16.09 (13.31)	39	17.02 (9.87)	0.547

Baseline characteristics
(anthropometrics,
biochemical, inflammatory
biomarkers)



MAST4HEALTH

Results are presented as mean (SD) for continuous variables and counts for categorical ones. *P value for the difference between Placebo and Mastiha groups was assessed with ANCOVA (adjusted for age, sex and centre) for the continuous variables and with Chi-square for the categorical ones. \$ Adjusted only for sex and centre.

	All		Placebo		Mastiha		
Baseline Characteristics	n	Mean (SD) or n	n	Mean (SD) or n	n	Mean (SD) or n	Pvalue
IL.1a (pg/ml)	95	0.193 (0.185)	55	0.155 (0.143)	40	0.246 (0.223)	0,024
IL.1b (pg/ml)	92	0.964 (0.521)	54	0.883 (0.388)	38	1.079 (0.654)	0,128
IL.2 (pg/ml)	87	1.97 (1.712)	49	1.636 (1.55)	38	2.402 (1.832)	0,011
IL.4 (pg/ml)	97	1.624 (0.539)	56	1.531 (0.377)	41	1.75 (0.688)	0,043
IL.6 (pg/ml)	97	1.851 (1.324)	56	1.915 (1.4)	41	1.764 (1.224)	0,472
IL.8 (pg/ml)	96	9.095 (5.934)	55	8.39 (5.128)	41	10.04 (6.822)	0,092
IL.10 (pg/ml)	96	0.771 (0.471)	55	0.732 (0.459)	41	0.825 (0.488)	0,166
IFNγ (pg/ml)	93	0.373 (0.425)	53	0.321 (0.322)	40	0.443 (0.528)	0,055
TNF-α (pg/ml)	95	2.701 (1.127)	55	2.441 (0.485)	40	2.031 (1.48)	0,027

Baseline characteristics (microbiota parameters, plasma metabolites)

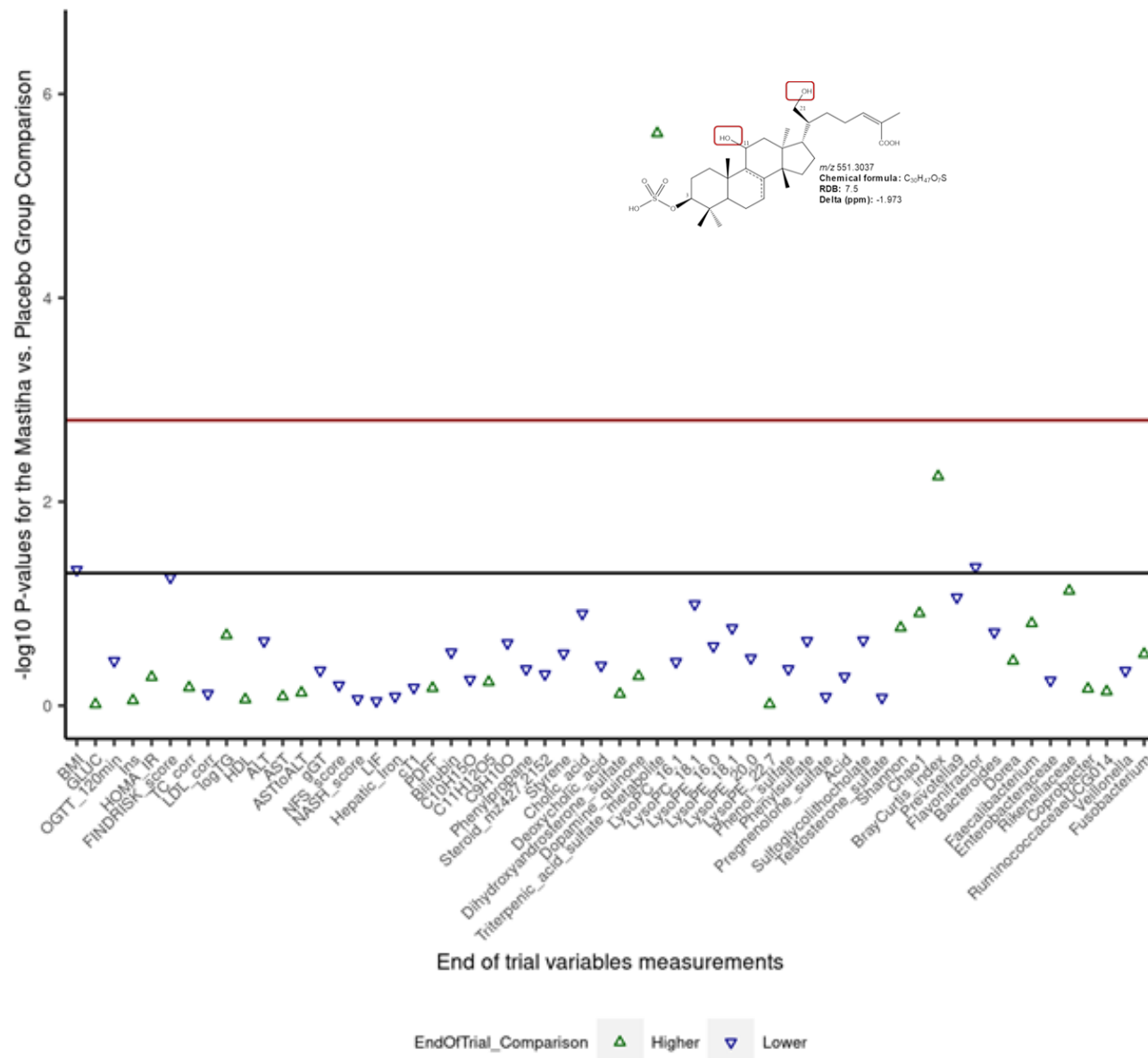
Baseline Characteristics	All		Placebo		Mastiha		Pvalue
	n	Mean (SD) or n	n	Mean (SD) or n	n	Mean (SD) or n	
Bilirubin	88	192074.36 (247931.69)	52	206672.58 (293913.2)	36	170988.05 (161703.31)	0,950
C10H15O	88	486394.44 (1521151.33)	52	602560.78 (1863991.12)	36	318598.61 (799937.41)	0,688
C11H12O5	88	18905.89 (64148.66)	52	22136.45 (80053.64)	36	14239.53 (29201.26)	0,999
C9H10O	88	159380.24 (255183.09)	52	146411.02 (227981.11)	36	178113.56 (292436.9)	0,931
Phenylpropane	88	1502212.47 (4316970.11)	52	1779871.66 (5153529.5)	36	1101149.19 (2710035.98)	0,662
Steroid_mz427.2152	88	617904.94 (688237.83)	52	519543.66 (419588.39)	36	759982.36 (941136.64)	0,321
Styrene	88	246974.33 (467998.59)	52	197966.4 (264617.26)	36	317763.56 (658538.29)	0,861
Cholic_acid	88	213881.15 (693274.33)	52	122826.78 (706402.36)	36	345404.12 (661419.79)	0,018
Deoxycholic_acid	88	308991.36 (367277.72)	52	229039.39 (185502.19)	36	424477.55 (511808.71)	0,095
Dihydroxyandrosterone_sulfate	88	1459520.57 (2438767.71)	52	1655427.07 (2959682.02)	36	1176544.52 (1371298.72)	0,879
Dopamine_quinone	88	71915.4 (371463.4)	52	89264.31 (471004.76)	36	46855.87 (136520.23)	0,898
Triterpenic_acid_sulfate_metabolite	88	8394.48 (33462.86)	52	5581.61 (22895.2)	36	12457.53 (44619)	0,212
LysoPC_16.1	88	753394.94 (343580.71)	52	732603.96 (338020.63)	36	783426.36 (354080.27)	0,537
LysoPC_18.1	88	3656793.49 (1206078.44)	52	3692520.09 (1301857.14)	36	3605188.39 (1068426.3)	0,837
LysoPE_16.0	88	9331712 (3053926.62)	52	9195439.89 (3344008.26)	36	9528549.49 (2611733.3)	0,527
LysoPE_18.1	88	16981807.71 (5729375.31)	52	16404241.11 (4830075.41)	36	17816070.59 (6810970.82)	0,360
LysoPE_20.0	88	28552960.96 (10553176.65)	52	27984881.42 (10496833.27)	36	29373520.3 (10728826.62)	0,588
LysoPE_22.7	88	4237998.54 (1549242.15)	52	4316075.13 (1530816.39)	36	4125221.25 (1590372.41)	0,436
Phenol_sulfate	88	1370588.18 (1937642.12)	52	1301249.23 (1634780.15)	36	1470744.43 (2328266.11)	0,709
Phenylsulfate	88	73846.03 (190383.34)	52	44374.66 (78709.76)	36	116415.78 (279132.61)	0,180
Pregnenolone_sulfate	88	824906.36 (695282.17)	52	753941.91 (603982.66)	36	927410.56 (807334.79)	0,100
Sulfoglycolithocholate	88	533994.96 (1051759.15)	52	369654.12 (403232.61)	36	771376.16 (1553923.48)	0,201
Testosterone_sulfate	88	72925284.09 (41858245.68)	52	71411057.69 (41615692.76)	36	75112500 (42700684.8)	0,335

Baseline Characteristics	All		Placebo		Mastiha	
Shannon microbiota diversity index	89	3.9 (0.45)	51	3.87 (0.43)	38	3.96 (0.47)
Chao1 microbiota richness index	89	223.92 (102.35)	51	212.2 (89.53)	38	239.65 (116.79)
Flavonifractor	89	0.00152 (0.00255)	51	0.00196 (0.0031)	38	0.00092 (0.00136)
Bacteroides	89	0.16462 (0.10801)	51	0.16018 (0.09685)	38	0.17058 (0.12251)
Dorea	89	0.00312 (0.0029)	51	0.00316 (0.00321)	38	0.00306 (0.00247)
Enterobacteraceae	89	0.00664 (0.01942)	51	0.005 (0.01606)	38	0.00884 (0.02323)
Rikenellaceae	89	0.01161 (0.00922)	51	0.01063 (0.00939)	38	0.01292 (0.00895)
Coprobacter	89	0.0004 (0.00071)	51	0.00045 (0.00078)	38	0.00034 (0.00061)
Ruminococcaceae UCG-014	89	0.01368 (0.02933)	51	0.00852 (0.02045)	38	0.02061 (0.03734)
Prevotella 9	89	0.01903 (0.03987)	51	0.01587 (0.03763)	38	0.02327 (0.04284)
Veillonella	89	0.00192 (0.00864)	51	0.0028 (0.0113)	38	0.00073 (0.00153)
Faecalibacterium	89	0.1363 (0.07717)	51	0.14211 (0.08023)	38	0.12849 (0.07319)
Fusobacterium	89	0.00028 (0.00123)	51	0.00048 (0.0016)	38	0.00002 (0.00006)

Results are presented as mean (SD) for continuous variables and counts for categorical ones. *P value for the difference between Placebo and Mastiha groups was assessed with ANCOVA (adjusted for age, sex and centre) for the continuous variables and with Chi-square for the categorical ones.

Effect of Mastiha supplementation on NAFLD: The MAST4HEALTH Randomised, Controlled Trial

End of trial comparisons between the Mastiha vs. the Placebo Group
(adjusted for baseline,sex,age,centre)



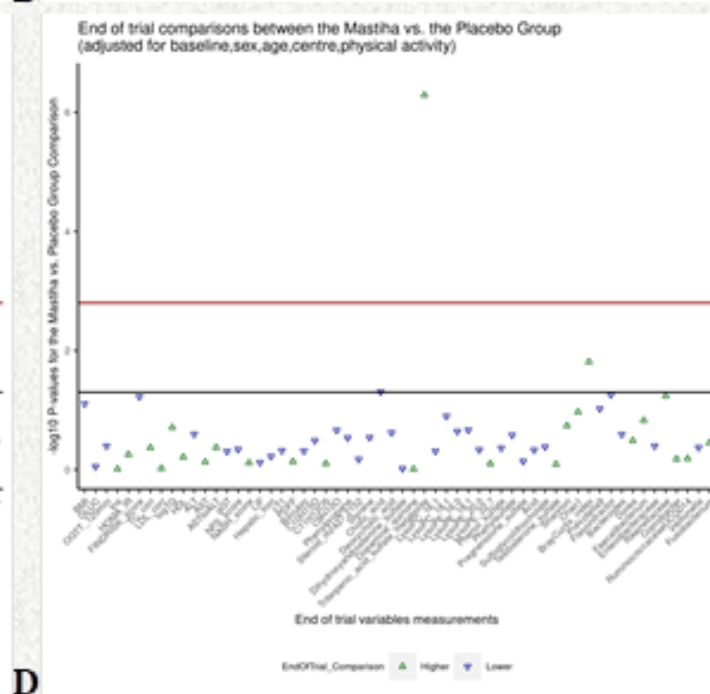
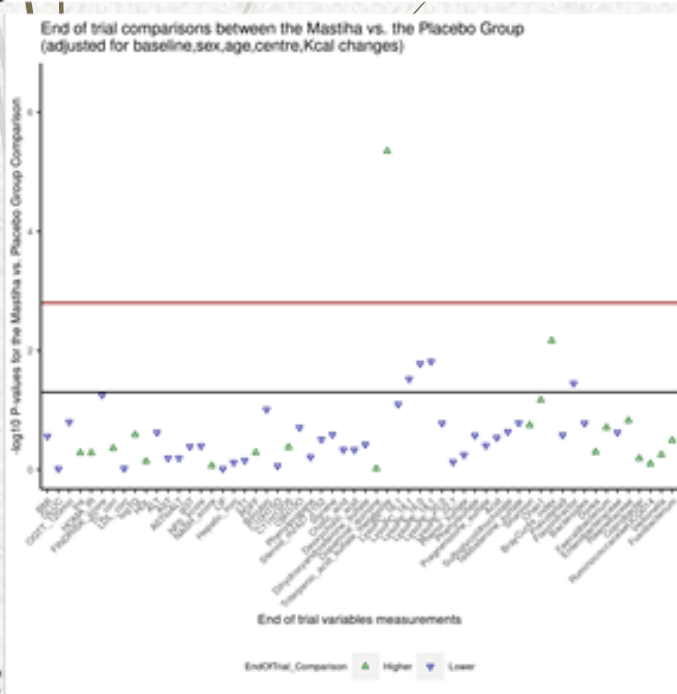
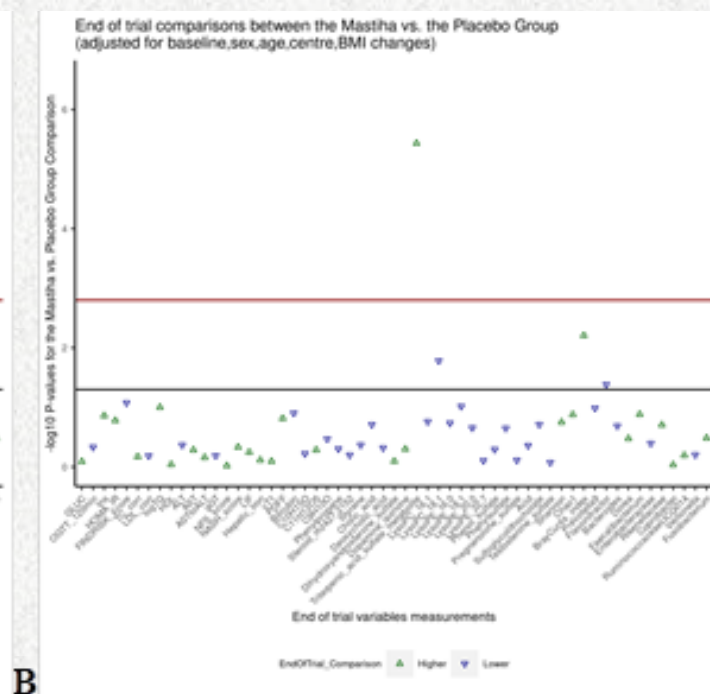
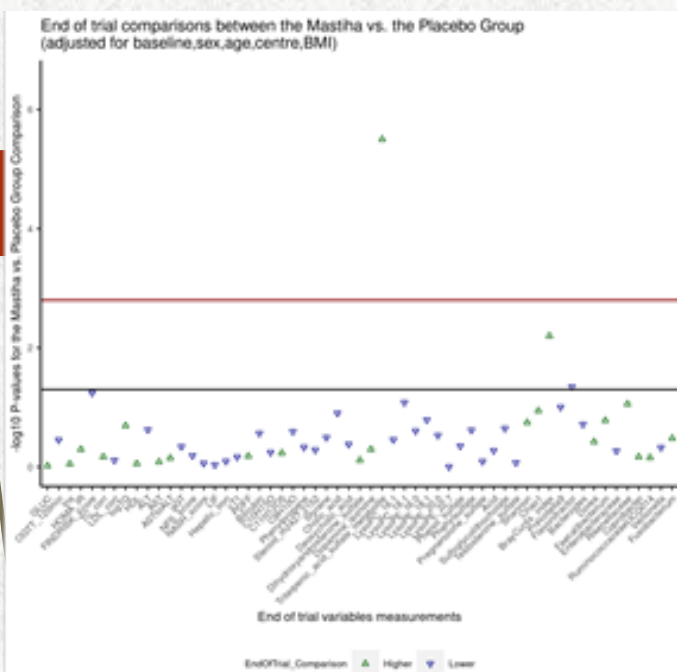
adjustment for baseline levels, age, sex and centre. Black line is marking nominal significance level (P value=0.05) Red line the multiple testing significance level (P value=0.0015).

Επίπεδα μετά την παρέμβαση μεταξύ των δύο ομάδων για βιοχημικούς δείκτες, MRI, γέννη μικροβιώματος και μεταβολίτες πλάσματος

	Placebo		Mastiha		Post-treatment differences in relation to the Mastiha group	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	Beta (SE)	Pvalue
Triterpenic acid Sulfate metabolite	37	14232.7 (38763.01)	24	357785.41 (580523.51)	1.001 (0.189)	2,43E-06

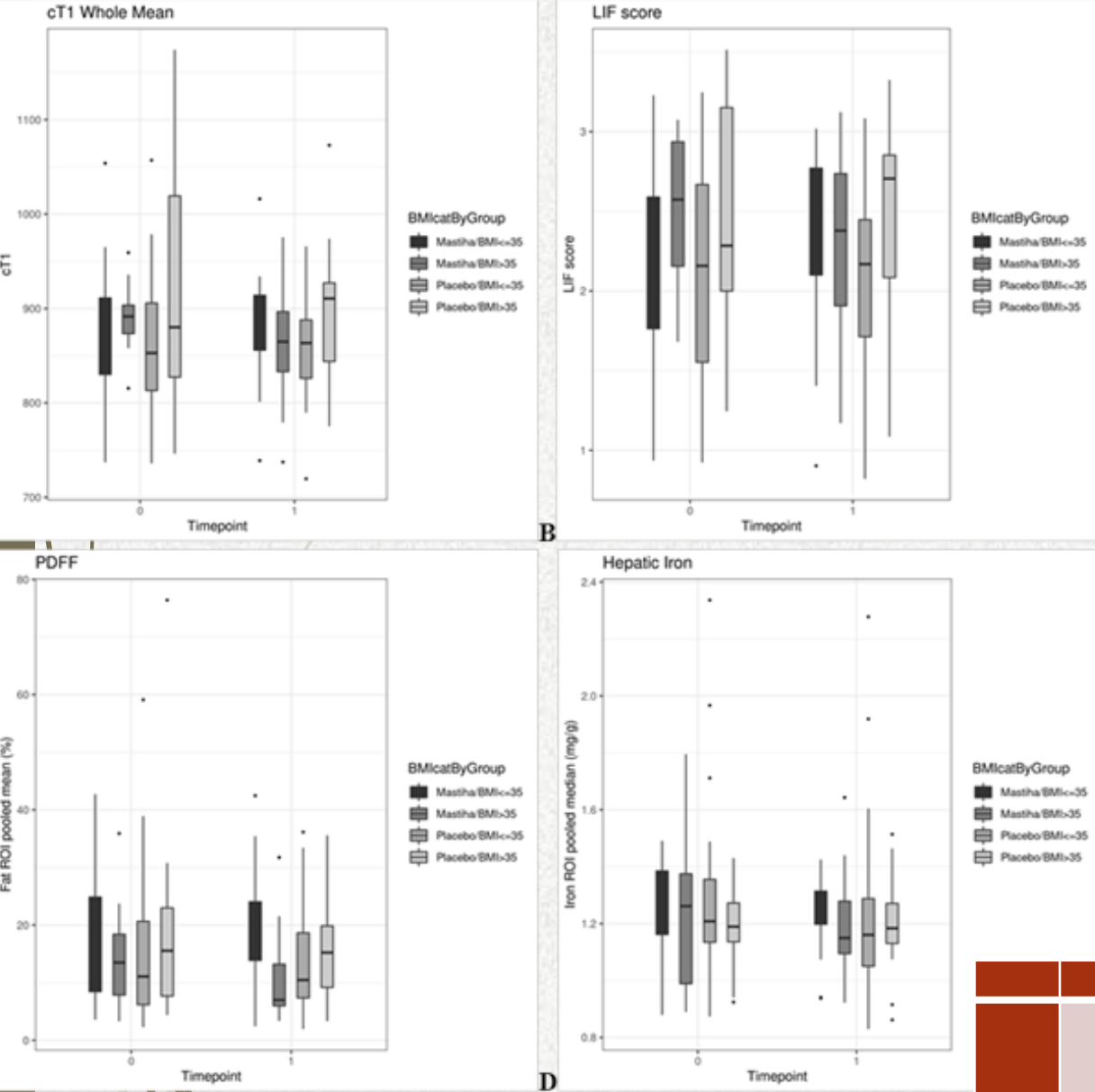
	Placebo		Mastiha		Post-treatment differences in relation to the Mastiha group	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	Beta (SE)	Pvalue
BrayCurtis microbiota dissimilarity index	45	0.49 (0.16)	29	0.59 (0.12)	0.102 (0.036)	0,006
<i>Flavonifractor</i>	48	0.00321 (0.00526)	32	0.00091 (0.00096)	-0.0017 (0.0008)	0,044

	Placebo		Mastiha		Post-treatment differences in relation to the Mastiha group	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	Beta (SE)	Pvalue
BMI (kg/m²)	52	34.43 (5.81)	35	33.54 (3.54)	-0.662 (0.328)	0,047



- Η επίδραση στο **ΔΜΣ** χάνεται μετά από διόρθωση για ενεργειακή πρόσληψη (Figure 3.5C) και φυσική δραστηριότητα (Figure 3.5D)
- **LysoPC 18:1**, (P value=0.030), and **LysoPE 18:1**, P value=0.015), ▼ όταν γίνεται διόρθωση για φύλο, ηλικία, κέντρο μελέτης και ενεργειακή πρόσληψη (Figure 3.5C).
- **Χολικά οξέα** ▼ διόρθωση για φύλο, ηλικία, κέντρο μελέτης και φυσική δραστηριότητα (Figure 3.5D).

Adjustment for (A) baseline, age, gender, centre and **BMI at baseline**,
(B) baseline, age, gender, centre and **BMI difference**,
(C) baseline, age, gender, centre and **caloric intake difference**
(D) baseline, age, gender, centre and **PAL at baseline**



MRI→βελτίωση έντασης σήματος και αλλαγή κατεύθυνση μετά από διόρθωση για αλλαγές στο ΔΜΣ οπότε...

Κατηγοριοποίηση με βάση ΔΜΣ
(Class I, **BMI≤35 kg/m²** and Class II or III, **BMI>35 kg/m²**)

	BMI≤35 kg/m ²						BMI>35 kg/m ²					
	Placebo		Mastiha		Differences in relation to the Mastiha group		Placebo		Mastiha		Differences in relation to the Mastiha group	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	Beta (SE)	Pvalue	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	Beta (SE)	Pvalue
dcT 1	30	-1.79 (58.48)	20	10.19 (63.34)	12.696 (18.118)	0,487	13	22.02 (71.13)	11	-29.61 (57.86)	-58.488 (25.586)	0,034

Συνοπτικά αποτελέσματα

- ❖ Το ρίσκο για κλινικά γεγονότα στο ήπαρ μακροπρόθεσμα αυξάνει στα **cT1 groups** (<840 ms, 840-990 ms, >990 ms) [Jayaswal et al., 2020]
- ❖ ▲ **Bray-Curtis** dissimilarity index. NAFLD: δυσβίωση, φλεγμονή και ίνωση [Marra et al., 2018, Svegliati-Baroni et al., 2020].
- ❖ ▼ **Flavonifractor**. Καταβολισμός **quercetin**, φλαβονοειδές με αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, πιθανό φλεγμονώδες είδος [Moco et al., 2012, Mulders et al., 2018].
- ❖ ▼ LysoPCs, LysoPEs. αυξάνονται σε οξείδωση ήπατος, γνωστές αντιλιπιδαιμικές ιδιότητες: ↓ TC, (υπέρβαρους) [Kartalis et al., 2015]. υγιείς ↓ TC, LDL, APOB [Triantafyllou et al., 2007].
- ❖ ▼ Χολικά οξέα: ↑secondary bile acids synthesis? ↓secondary bile acids synthesis ? NAFLD [Chen et al., 2019]

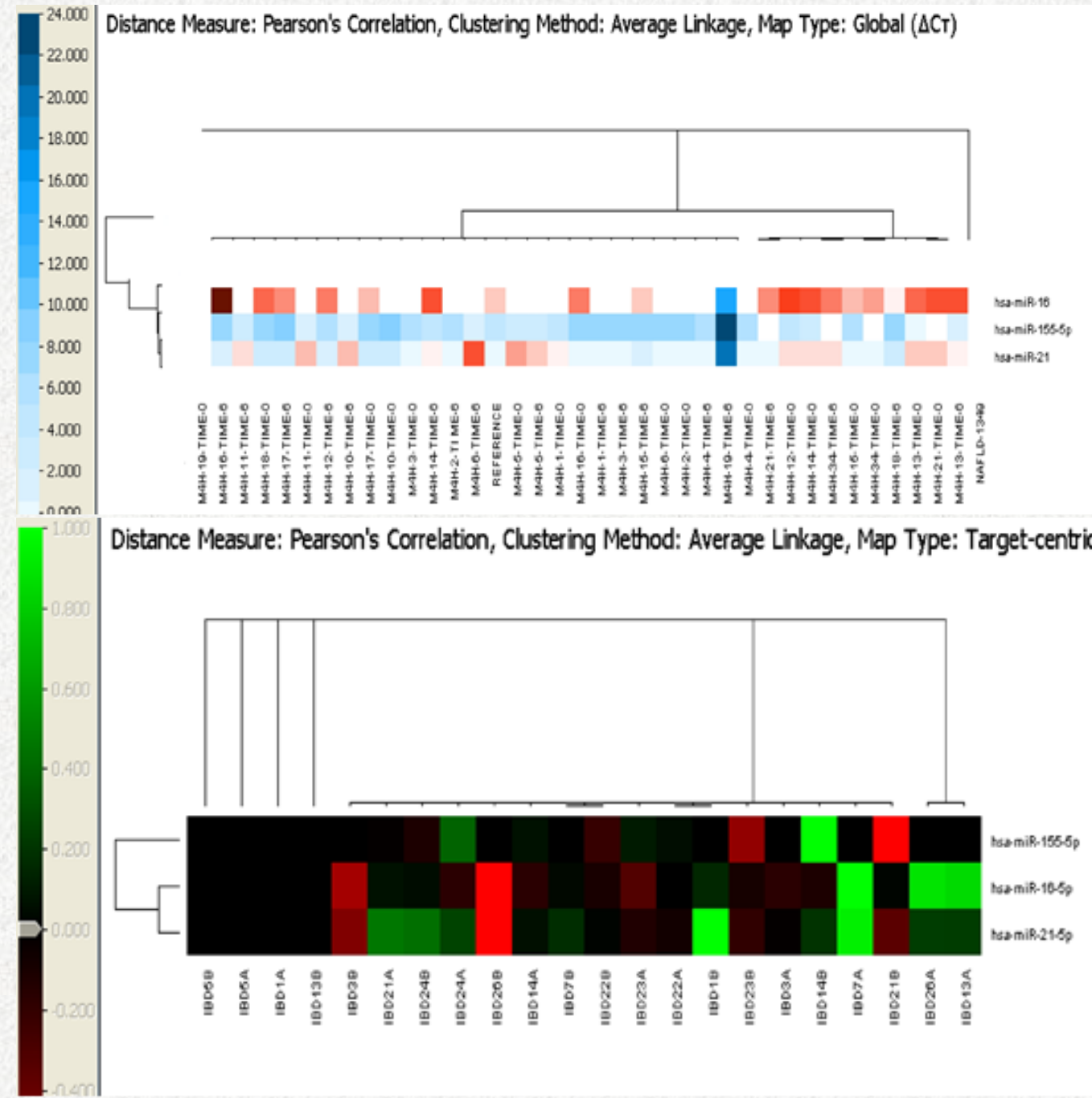
Effect of Mastiha supplementation on NAFLD: The MAST4HEALTH Randomised, Controlled Trial

Charalampia Amerikanou, Stavroula Kanoni, Andriana C. Kaliora, Angela Barone, Mladen Bjelan, Giuseppe D'Auria, Aristeia Gioxari, María José Gosalbes, Sofia Mouchti, Maria G. Stathopoulou, Beatriz Soriano, Stefan Stojanoski, Rajarshi Banerjee, Maria Halabalaki, Eleni V. Mikropoulou, Aimo Kannt, John Lamont, Carlos Llorens, Fernando Marascio, Miriam Marascio, Francisco J. Roig, Ilias Smyrnioudis, Iraklis Varlamis, Sophie Visvikis-Siest, Milan Vukic, Natasa Milic, Milica Medic-Stojanoska, Lucia Cesarini, Jonica Campolo, Amalia Gastaldelli, Panos Deloukas, Maria Giovanna Trivella, M. Pilar Francino, George V. Dedoussis,* and On behalf of MAST4HEALTH consortium*

MiRNA quantification

53

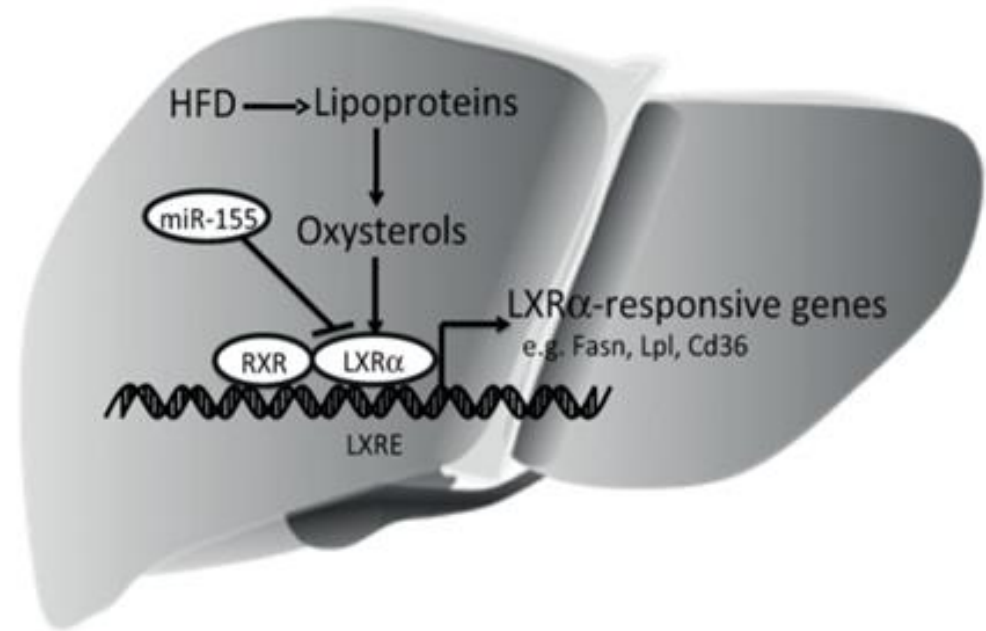
- MagMAX™ mirVana™ Total RNA Isolation Kit
- Taqman Advanced miRNA assays
- StepOnePlus™ Real-Time PCR System
- ExpressionSuite™ Software



NAFLD		miR-16 baseline (pg/mL)	miR-16 post-treatment (pg/mL)	Comparison of plasma levels before and post-treatment in each group	Differences between the groups in the degree of changes	
		Mean (SD)	Mean (SD)	p ^a	p ^b	p ^c
ALL	Placebo (N=40)	1.706 (1.465)	1.404 (0.874)	0.262	0.648	0.550
	Mastiha (N=27)	1.485 (1.128)	1.390 (0.822)	0.567		
cT1<868,6 ms	Placebo (N=24)	1.448 (1.23)	1.335 (0.758)	0.669	0.506	0.709
	Mastiha (N=10)	1.405 (2.015)	0.880 (0.410)	0.098		
cT1>868,6 ms	Placebo (N=14)	2.092 (1.784)	1.570 (1.046)	0.342	0.481	0.346
	Mastiha (N=17)	1.517 (1.231)	1.594 (0.866)	0.686		
		miR-21 baseline (pg/mL)	miR-21 post-treatment (pg/mL)	Comparison of plasma levels before and post-treatment in each group	Differences between the groups in the degree of changes	
		Mean (SD)	Mean (SD)	p ^a	p ^b	p ^c
ALL	Placebo (N=40)	0.316 (0.505)	0.258 (0.335)	0.421	0.804	0.754
	Mastiha (N=27)	0.351 (0.500)	0.269 (0.394)	0.444		
cT1<868,6 ms	Placebo (N=24)	0.375 (0.619)	0.215 (0.255)	0.669	0.506	0.729
	Mastiha (N=10)	0.409 (0.561)	0.298 (0.573)	0.667		
cT1>868,6 ms	Placebo (N=14)	0.247 (0.263)	0.360 (0.450)	0.080	0.975	0.620
	Mastiha (N=17)	0.316 (0.476)	0.252 (0.260)	0.474		
		miR-155 baseline (pg/mL)	miR-155 post-treatment (pg/mL)	Comparison of plasma levels before and post-treatment in each group	Differences between the groups in the degree of changes	
		Mean (SD)	Mean (SD)	p ^a	p ^b	p ^c
ALL	Placebo (N=40)	0.229 (0.299)	0.256 (0.427)	0.783	0.705	0.618
	Mastiha (N=27)	0.279 (0.235)	0.266 (0.410)	0.895		
cT1<868,6 ms	Placebo (N=24)	0.258 (0.323)	0.116 (0.123)	0.054	0.726	0.581
	Mastiha (N=10)	0.262 (0.121)	0.179 (0.284)	0.462		
cT1>868,6 ms	Placebo (N=14)	0.193 (0.269)	0.562 (0.720)	0.162	0.532	0.519
	Mastiha (N=17)	0.285 (0.255)	0.299 (0.453)	0.913		

^a p-value for time effect (paired sample t-test), ^b Differences between the groups in the degree of changes (repeated measurements ANOVA), ^c Differences in the degree of changes between the groups in the degree of changes (repeated measurements ANOVA) after including age, sex, BMI and centre as covariates.

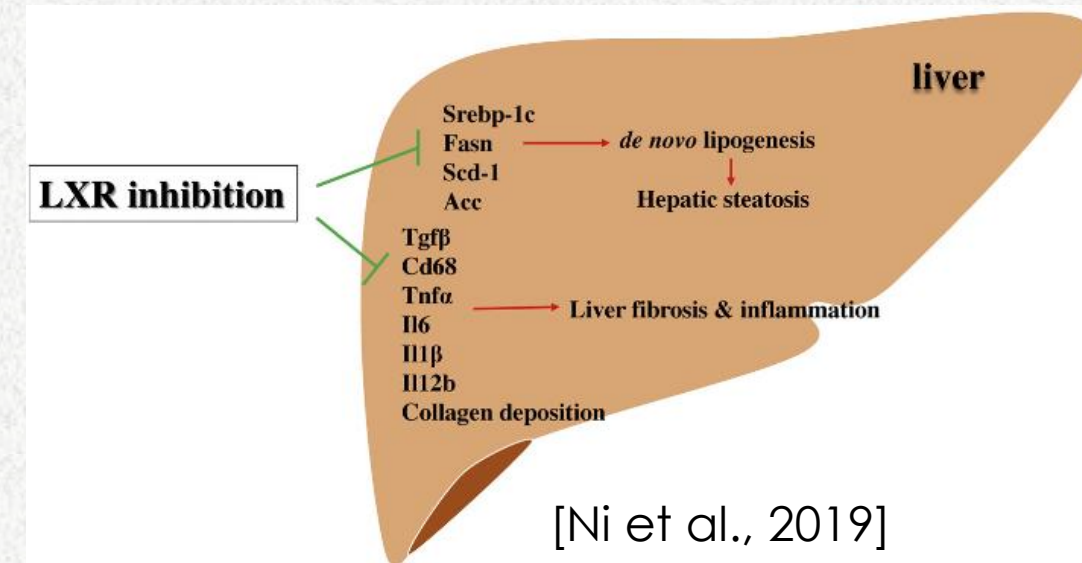
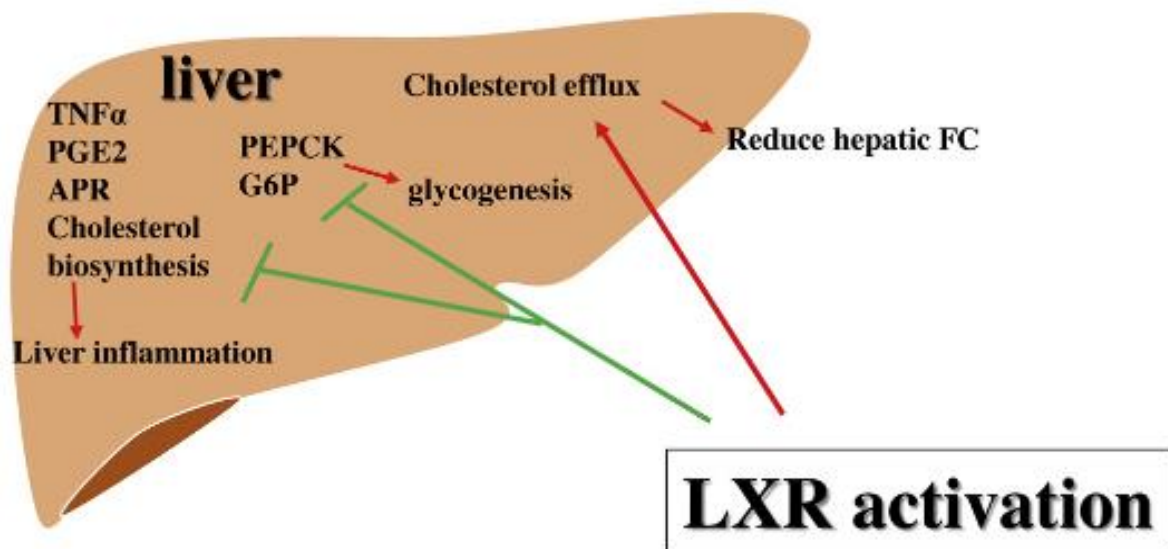
NAFLD		miR-155 baseline (pg/mL)	miR-155 post-treatment (pg/mL)	Comparison of plasma levels before and post- treatment in each group	Differences between the groups in the degree of changes	
		Mean (SD)	Mean (SD)	p ^a	p ^b	p ^c
cT1<868,6 ms	Placebo (N=24)	0.258 (0.323)	0.116 (0.123)	0.054	0.726	0.581
	Mastiha (N=10)	0.262 (0.121)	0.179 (0.284)	0.462		



MiR-155 in NAFLD: B, Th cell διαφοροποίηση [Gracias et al., 2013].
Αυξάνεται σε ηπατοκύτταρα και ήπαρ, **μειώνεται** στην κυκλοφορία [Blaya et al., 2019], εμπλέκεται στη λιπογένεση μέσω ρύθμισης liver X receptor (**LXR**) α-dependent adipogenic signaling pathways [Huang et al., 2019].

LXR **ενεργοποίηση/αναστολή** → βελτιώνει φλεγμονή και στεάτωση.

Φυσικά προϊόντα (resveratrol, quercetin, UA) ενεργοποίηση ή αναστολή ανάλογα με το **μικροπεριβάλλον** [Ni et al., 2019]. **LXR** έκφραση ≠ ηπατική φλεγμονή [Ahn et al., 2014]. **Μαστίχα** ρυθμιστικό ρόλο μόνο σε μη προχωρημένη φλεγμονή.





ScienceDirect

Journals & Books



Register

Sign in



Pharmacological Research

Supports open access

9.9

CiteScore

5.893

Impact Factor

Articles & Issues ▾

About ▾

Publish ▾

Search in this journal

Submit your article ↗

Guide for authors ↗

Latest issue

About the journal

6 **MicroRNA-155 mediated effects of Mastiha; findings from**
7 **MASTIHA IBD-GR and MAST4HEALTH studies**

8

9 Charalampia Amerikanou¹, Efstathia Papada¹, Aristea Gioxari¹, Ilias Smyrnioudis²,
10 Stamatia-Angeliki Kleftaki¹, Evdokia Valsamidou¹, Victoria Bruns³, Rajarshi
11 Banerjee⁴, Maria Giovanna Trivella^{5,6}, Natasa Milic⁷, Milica Medić-Stojanoska^{7,8},
12 Amalia Gastaldelli⁶, Aimo Kannt^{3,9}, George V. Dedoussis^{1*}, Andriana C. Kaliora^{1*}



OPEN ACCESS

Edited by:

Margarida Castell,
University of Barcelona, Spain

Reviewed by:

Isabelle Wolowczuk,
INSERM U1019
Centre d'Infection et
Immunité de Lille (CILL), France
Hailong Song,
University of Pennsylvania,
United States

Nutrigenetic Interactions Might Modulate the Antioxidant and Anti-Inflammatory Status in Mastiha-Supplemented Patients With NAFLD

Stavroula Kanoni^{1*}, Satish Kumar², Charalampia Amerikanou³, Mary Jo Kurth⁴, Maria G. Stathopoulou^{2†}, Stephane Bourgeois¹, Christine Masson², Aimo Kannt⁵, Lucia Cesarini⁶, Maria-Spyridoula Kontoe², Maja Milanović⁷, Francisco J. Roig^{8,9}, Mirjana Beribaka¹⁰, Jonica Campolo^{6,11}, Nuria Jiménez-Hernández^{12,13}, Nataša Milošević⁷, Carlos Llorens⁸, Ilias Smythioudis¹⁴, M. Pilar Francino^{12,13}, Nataša Milić⁷, Andriana C. Kalliora³, Maria Giovanna Trivella^{6,11}, Mark W. Ruddock⁴, Milica Medić-Stojanoska^{7,15}, Amalia Gastaldelli¹¹, John Lamont⁴, Panos Deloukas^{1,16}, George V. Dedoussis³ and Sophie Visvikis-Siest^{2*} on behalf of the MAST4HEALTH Consortium

TABLE 3 | Significant genetic variants-by-Mastiha group interaction results for selected antioxidant and inflammatory biomarkers (per SD).

Outcome	Variant	Coordinates*	Reference/Other Allele	n	Interaction beta	Interaction SE	Interaction P value	RAF**	Info [§]	Nearest Gene
Gpx	rs12004915	9:20274536	C/T	84	1.602	0.264	1.39E-09	0.77	1.00	MLLT3
Gpx	rs2001809	21:47631199	T/C	84	-1.849	0.322	9.14E-09	0.72	0.85	LSS
HB	rs12211694	6:166671763	A/T	84	-1.662	0.291	1.07E-08	0.69	0.91	GING5P1
HB	rs1548454	16:28043772	G/A	84	-1.724	0.313	3.55E-08	0.61	0.83	GSG1L
TAS	rs1878686	4:168472370	A/C	83	-1.530	0.268	1.15E-08	0.56	0.86	SPOCK3
IL-6	rs13173271	5:135575294	G/A	84	-1.556	0.270	7.84E-09	0.60	0.99	TRPC7
IL-6	rs4731418	7:127845936	G/C	84	-1.676	0.305	3.79E-08	0.73	0.88	MIR129-1/ LEP
IL-6 Gene expression	rs9651127	1:230754222	G/A	83	-1.495	0.263	1.40E-08	0.65	0.95	COG2
TNF-α Gene expression	rs10928182	2:144270623	G/T	83	-1.711	0.287	2.52E-09	0.74	0.98	ARHGAP15
TNF-α Gene expression	rs1560294	11:44522418	C/G	83	-1.501	0.267	1.89E-08	0.50	0.98	CD82
IL-10	rs12173570	6:151957714	T/C	83	2.138	0.370	7.35E-09	0.86	1.00	ESR1
IL-10	rs8021058	14:25109630	C/T	83	1.483	0.270	3.85E-08	0.60	1.00	GZMB

*Chromosome: Position (hg19), **Reference allele frequency, §Imputation quality.
Bold values denote significant results at the multiple testing threshold.

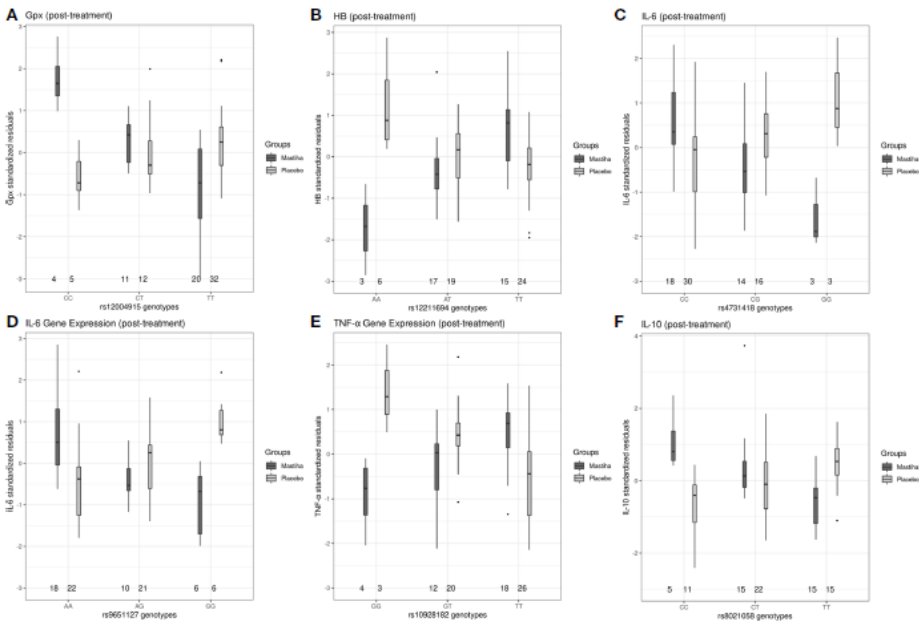


FIGURE 2 | Boxplots of selected post-treatment levels (adjusted for the baseline levels, age, sex, center and the first 5 genetic principal components) between the Mastiha and placebo groups, stratified by genotype, for the significant gene-by-Mastiha interactions (outliers are presented as dots): (A) Gpx levels by the rs12004915 genotypes, (B) HB by rs12211694, (C) IL-6 by rs4731418, (D) IL-6 by rs9651127, (E) TNF-α by rs10928182 and (F) IL-10 by rs8021058.

Φορείς του επικρατούς αλληλομόρφου για το εκάστοτε γενετικό τόπο στην ομάδα που πήρε Μαστίχα έχουν υψηλότερα ή χαμηλότερα επίπεδα του κάθε δείκτη μετά την παρέμβαση σε σχέση με τους ομόζυγους για το ελάσσον αλληλόμορφο.

- **LSS**: μειωμένη Gpx ενεργότητα, lanosterol synthase (1^ο στάδιο βιοσύνθεσης χοληστερόλης), οξειδ. στρες αυξάνει το LSS, rs2001809 σχετίζεται με μειωμένη έκφραση LSS
- **TRPC7**: major allele, χαμηλότερη IL-6, σχετίζεται με μειωμένη έκφραση του TGFBI στο ήπαρ (κωδικοποιεί για transforming growth factor-beta-induced protein, σχετίζεται με κίρρωση και NAFLD)
- **MIR129-1/LEP**: χαμηλότερη IL-6, miR-129-5p (transcribed by MIR129-1) καταστέλλει φλεγμονή και ίνωση στο ήπαρ
- **GZMB**: C allele rs8021058, αυξημένη IL-10 (αντιφλεγμονώδης) μετά την παρέμβαση, σχετίζεται με αυξημένη έκφραση του GZMB (granzyme subfamily of proteins), παράγεται από NK και Tc, παχύσαρκα ποντίκια ταυτόχρονη αύξηση GZMB, IL-10, πιθανό κοινό μονοπάτι ρύθμισης

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

