

Nutrigenomics auf die Bühne: Die Zukunft(smusik) der Ernährungsfachkräfte?

Helena Jenzer¹, Leila Sadeghi², Sandra Büsser³

Nicht übertragbare Krankheiten wie Typ-2-Diabetes, Krebs oder Adipositas werden durch den Lebensstil und die Ernährung beeinflusst. Seit längerem ist bekannt, dass bei der Entstehung dieser Krankheiten auch die genetische Prädisposition eine wichtige Rolle spielt. Unsere Genetik entscheidet, wie unser Körper die zugeführte Nahrung verstoffwechselt. Umgekehrt kann die Nahrung langfristig einen Effekt auf unsere Gene erzeugen und so unsere Körperfunktionen beeinflussen. Beide Prozesse müssen gemeinsam über die gesamte Lebenszeit und darüber hinaus berücksichtigt werden. Dieser Artikel soll Aufschluss über typische Interaktionen zwischen Ernährung und Genetik geben. Ob Zukunftsmusik oder naheliegende Realität, es liegt in der Verantwortung der Ernährungsfachkräfte, mehr über diese Thematik zu erfahren, sie kritisch zu hinterfragen und bereit zu sein, das neue Wissen in naher Zukunft sinnvoll anzuwenden.

Das Erbgut

Nicht übertragbare Krankheiten werden durch die Ernährung beeinflusst. So auch Adipositas, die weltweit zu den häufigsten und kostenintensivsten Krankheiten zählt und einen Risikofaktor für sekundäre Gesundheitsprobleme darstellt. In manchen Ländern leiden bereits 30 bis 50 Prozent der Bevölkerung an Übergewicht.

Heute ist bekannt, dass Adipositas durch kodierte Gene für monosaccharid- und lipidmetabolisierende Enzyme entstehen kann. Ist das exprimierte Enzym langsam, schnell oder ultraschnell metabolisierend, kann es sein, dass eine Mutation an einem Genlocus aktiviert wurde und so den Metabolismus verändert. Eine sehr dünne oder sehr übergewichtige Körperverfassung kann somit von dieser individuellen Genkonstellation abhängen. Vor allem beim Übergewicht besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Prädisposition dazu vererbt wurde. In den nächsten Jahren sollte es möglich sein, diese genetischen Prädispositionen zu diagnostizieren, um in Bezug auf das defekte Enzym spezifische Ernährungsempfehlungen abzuleiten. Zudem sollen mögliche Erfolg versprechende Richtlinien und Therapien zur Behandlung der ernährungsabhängigen Krankheiten erarbeitet werden.

Trotzdem dürfen nicht ausschliesslich Gene für die Adipositas oder ein anderes Ernährungsproblem verantwortlich gemacht werden. Auch tragen multifaktorielle Gründe und epigenetische Veränderungen der Gene durch Umwelteinflüsse (z.B. allgemeine Methylierung der Nukleinsäure, Acetylierung des Histons/

Entazetylierung, Regulation der Genexpression nach der Translation durch die miRNA) zum Ausbruch von chronischen, ernährungsbezogenen Krankheiten bei. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass ein «fetalen Speicher» (foetal memory) existiert. Das erste Trimenon in der Schwangerschaft scheint besonders anfällig auf äussere Einflüsse zu sein, die sich dann im späteren Leben als Ernährungsproblem manifestieren können. In den Siebzigerjahren wurden dazu niederländische Soldaten untersucht, die während des 2. Weltkrieges noch ungeboren einen Hungerwinter durchmachten. Es wurde ersichtlich, dass die Kinder von Müttern, die während des Hungerwinters im ersten Trimenon schwanger waren, im Alter deutlich mehr Übergewicht entwickelten.

Nährstoffgeninteraktionen

Es ist allgemein bekannt, dass nicht nur das Verhalten, sondern auch die genetische Prädisposition zu ernährungsabhängigen Krankheiten führen kann. Aus einer epidemiologischen Perspektive gesehen, sollte gesunde Ernährung zu einem gesunden Leben verhelfen. Diese Aufwertung der «gesunden Ernährung» ist aber weiterhin ein umstrittener Punkt. Ansätze wie die Lebensmittelpyramide, die «Eat a rainbow»-Strategie und holistische Konzepte, welche die Vorlieben, Verträglichkeiten und Bedürfnisse von Klienten berücksichtigen, zählen nicht als personalisierte Er-



Sandra Büsser

¹ Dr. pharm., Dozentin, Leiterin aF&E Ernährung und Diätetik

² PhD, Dozentin, Stv. Leiterin aF&E Ernährung und Diätetik

³ BSc in Ernährung und Diätetik

La nutriginomique en scène: l'avenir pour les spécialistes de la nutrition?

Mots clés:

interaction alimentaire – polymorphismes des nucléotides – place dans le conseil nutritionnel

L'article donne des informations sur des interactions typiques entre alimentation et génétique. Qu'il s'agisse de perspectives lointaines ou d'une réalité proche, il relève de la responsabilité des spécialistes de la nutrition d'en apprendre davantage sur cette thématique, de l'examiner d'un œil critique et d'être prêt à utiliser judicieusement ce nouveau savoir dans un avenir proche. Une contribution du Professeur Helena Jenzer, Berne.

nahrung. Eine kürzlich lancierte COST Action (i.e. FA1403, POSITIVE) beabsichtigt, interindividuelle Reaktionsunterschiede durch die Zufuhr von bioaktiven pflanzlichen Lebensmitteln und die dabei involvierten Determinanten zu prüfen. Es wird nicht länger möglich sein, die genetische Prädisposition und die Interaktion zwischen Nährstoffen (Nutraceuticals) und Genen zu ignorieren. Ebenfalls wird es unumgänglich, neue überzeugende wissenschaftliche Methoden in der Ernährungsforschung zu entwickeln, welche den traditionellen Food-Frequency-Fragebogen ersetzen oder zumindest ergänzen, damit die Erkenntnisse über den Phänotyp eine individualisierte Ernährung, adaptiert an die persönlichen Stoffwechsellkapazitäten, ermöglichen.

Genernährung (Gennährstoff)/Ernährungs- (Nährstoffgen)-Interaktionen

Viele Gene werden durch die Ernährung gesteuert, indem ein zugeführter Nährstoff mit einem oder mehreren spezifischen Rezeptoren interagiert. Die Wissenschaft, die diese Interaktionen studiert, heisst Nutrigenomik. Die Art, sich zu ernähren, kann den epigenetischen Zustand des Genoms verändern, was zum dramatischen Umprogrammieren vieler Gene und Stoffwechsellvorgänge führen kann und damit langfristig Krankheiten wie Typ-2-Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, neurodegenerative Krankheiten und Krebs fördert.

Das Gen ist ein Segment der DNA (Desoxyribonukleinsäure), welches die Bildung der RNA (Ribonukleinsäure) kodiert, die ihrerseits für die Bildung von Proteinbausteinen für Gewebe zuständig ist, oder von Enzymen, welche Substrate zu Metaboliten metabolisieren.

Diese Individualität ergibt den Phänotyp einer Person. Das gesamte Genmaterial wird als Genom bezeichnet, und damit befasst sich die Wissenschaft namens Genomik. Die individuellen Gene einer Person definieren deren Genotyp. Dieser enthält die genetische Information, die aus einer Sequenz von kodierten Nukleotiden besteht, welche die individuelle körperliche Zusammensetzung und den Metabolismus bestimmen. Verwandte Wissenschaften sind die Transkriptomik, die Proteomik und die Metabolomik.

Ein Gen bleibt teilweise unterdrückt, bis es durch einen Einfluss von aussen exprimiert wird. Diese Wissenschaftsdomäne gehört der Metabolomik an, die besonders geeignet ist für die Erforschung von Phänotypen mithilfe der instrumentellen Analytik, wie die LC-MS/MS, GC-MS, MALDI-TOF, ICP-MS, IRMS und CE-MS. Nährstoffgen-Interaktionen können in jeder Phase auf dem Weg von der DNA zur RNA und während der Entstehung von Proteinen, Substraten und Metaboliten auftreten.

Die Begriffe Nutrigenomik und Nutrigenetik können nicht abschliessend voneinander unterschieden werden. Die Nutrigenomik untersucht Effekte von Nährstoffen auf das Genom als Ganzes, die Genexpression

und den Metabolismus und deren Beziehung zum Gesundheitszustand. Die Nutrigenetik analysiert somit die Antwort der genetischen Variabilität auf die diätetische Vorgabe (Exposure). Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP) sind die häufigste Form der Genomvariation im menschlichen Genom und führen zu monogenen Erkrankungen. Diese beeinflussen auf verschiedene Weise die Metabolisierung gewisser Nährstoffe. Ein Beispiel, wie die Genetik die Ernährungsart festlegt und die Metabolisierung von Nahrungsmitteln beeinflusst, ist die Phenylketonurie (PKU). Individuen mit PKU haben eine Mutation auf dem Gen, welches für die Kodierung der Phenylalaninhydroxylase (PAH) zuständig ist. Die PAH ist defizient oder nicht funktional. PAH metabolisiert Phenylalanin zu Tyrosin. Bei einer defekten oder defizienten PAH bleiben die Phenylalaninmetabolisierung und die Biosynthese nachfolgender Metaboliten aus, und das PAH kumuliert sich im Blut. Einen Teil davon wandelt der Körper in Phenylazetat um, welches über den Urin und Schweiß ausgeschieden wird, was einen unangenehmen Geruch nach Azeton verursacht. Der daraus entstehende Tyrosinmangel hat bereits im Säuglingsalter fatale Auswirkungen auf die geistige Entwicklung und führt unbehandelt zu einer geistigen Behinderung, weil diese Aminosäure, gekoppelt mit essenziellen Aminosäuren wie Dopamin, Epinephrin und Norepinephrin, für die Synthese von Neurotransmittern zuständig ist. Ausserdem stört der Enzymdefekt die Herstellung des körpereigenen Pigments Melanin, was zu auffallend blondem Haar, heller Haut und blauen Augen führt. PKU-(Phenylketonurie-)Patienten müssen eine phenylalaninarme Ernährung befolgen und zusätzlich Tyrosin supplementieren. Weitere Beispiele sind Mukoviszidose, Laktoseintoleranz, Galaktosämie und Aldehyd-Dehydrogenase-Mangel.

Weitere Beispiele von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP)

Nachfolgend einige der insgesamt ungefähr 60 Genloci, die in Zusammenhang mit dem Übergewicht stehen:

- FTO (Gen assoziiert mit Fettmasse und Übergewicht) führt zu höherem Body-Mass-Index (BMI) und abdominalem Übergewicht
- LEPR (Leptin-Rezeptor-Gen) hat einen Einfluss auf den Plasma-Leptin-Level und das metabolische Syndrom
- LPL (Lipoprotein-Lipase) führt zu erhöhten Triglyceridwerten
- RETN (Resistentes Gen) führt zu starkem Übergewicht
- SIRT1 (Sirtuin-1-Gen) führt zu starkem Übergewicht
- UCP-2 und UCP-3 (nicht gekoppelte Proteine in den Muskelzellen und im braunen Fettgewebe) führen zu starkem Übergewicht durch den Unterbruch der Energiehomöostase.

Apolipoprotein E (Apo E)

Apo E wird hauptsächlich in der Leber zu einer stabilisierenden Komponente des Lipoproteins synthetisiert. Es ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für koronare Herzerkrankungen, weil es die Bindung zu den LDL-Rezeptoren vermittelt. Weitere 20 Prozent des körperlichen Apo E werden von den Makrophagen in den arteriosklerotischen Plaques gebildet. Im zentralen Nervensystem entsteht Apo E durch Astrozyten, das ebenfalls mit kardiovaskulären Erkrankungen und mit Alzheimer in Verbindung gebracht wird. Die Isoformen E2, E3 und E4 und sieben Rezeptoren sind für ihre Beeinträchtigung der Clearance von Chylomikronen, VLDL-(Very Low Density Lipoprotein-) und LDL-(Low Density Lipoprotein-)Remnants bekannt. Das Apo E steht im Zusammenhang mit der Hyperlipoproteinämie Typ III und womöglich auch mit der Parkinson-Krankheit. Der Apo-E4-Genotyp hat eine Allelfrequenz von beinahe 14 Prozent und stellt somit ein um 40 Prozent höheres Risiko für koronare Herzerkrankungen dar. Zudem wird er in Verbindung gebracht mit Arteriosklerose, Alzheimer, beeinträchtigten kognitiven Funktionen, einem schnelleren Krankheitsverlauf bei multipler Sklerose, bei ischämischem zerebrovaskulärem Insult und Schlafapnoe. Die LDL-Cholesterinblutwerte sind weniger anfällig für die Behandlung mit Statinen und reagieren selten auf die Phytosteroleinnahme. Fischölinterventionen erhöhen das HDL im Apo E2, bewirken aber gleichzeitig eine HDL-Senkung und eine LDL-Erhöhung in den Apo-E4-Phänotypen. Das pathobiochemische Wissen über diese Zusammenhänge der Apo-E4-Genotypen mit vor allem erhöhtem kardiovaskulärem Risiko versetzt die Ernährungsfachkräfte in eine viel bessere Position in der Bekämpfung dieser epidemiologisch bedeutsamen Krankheit.

Was bedeutet das für Ernährungsfachkräfte?

Ernährungsfachkräfte können angesichts des Wissens um die unzähligen Geno- und Phänotypen (so viele wie Bevölkerungszahlen) den Sinn diverser Standardempfehlungen hinterfragen. Natürlich kann man nicht jeden einzelnen Patienten auf Basis eines Geno- und Phänotyps beraten, solange die Analytik noch nicht verbreitet ist. Aber eine Kenntnis der SNP oder über die Familienanamnese und die genetische Prä-

disposition kann in gewissen Fällen sehr wertvoll sein, um das therapeutische Outcome mit dem Wissen über definierte Genmuster zu optimieren. Auch die Betroffenen wären eher motiviert und adhärent mit den therapeutischen Empfehlungen, wenn deren therapeutische Notwendigkeit aufgrund der genetischen Prädisposition belegt ist und nicht nur aufgrund einer motivierenden Gesprächsführung (motivational interview). Die Frage bleibt nun vor allem, ob die sogenannten Nichtbetroffenen im Sinne der Prävention aktiv mitmachen würden.

Es ist fast sicher, dass sich in naher Zukunft die Ernährungsfachkräfte mit dem Thema «Nutritional Genomics» auseinandersetzen müssen. Ernährungsfachkräfte sollten bereit sein, «diese Musik» in «ihr Repertoire» aufzunehmen, da es sich nicht mehr um Zukunftsmusik, sondern, zumindest international, um wissenschaftliche Realität handelt. Dafür braucht es Ausbildungsangebote und einen interprofessionellen Austausch. Ebenso sollten Fragen rund um Ethik und Recht abgeklärt werden. In der Schweiz haben Nutrigenetik und Nutrigenomik noch einige Hürden zu überwinden, bis sie bei Ernährungsfachkräften für die Routinenutzung akzeptiert sind. Es ist aber Zeit, deren Zutritt auf die Bühne zu planen. Dafür sind in erster Linie die Fachhochschulen zuständig, welche Ernährungsberaterinnen und Ernährungsberater ausbilden.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Helena Jenzer
 Berner Fachhochschule, Fachbereich Gesundheit
 aF&E Ernährung und Diätetik
 Murtenstrasse 10
 3008 Bern
 E-Mail: helena.jenzer@bfh.ch

Interessenkonflikte: Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Weiterführende Literatur:

1. Willyard C: Heritability: The family roots of obesity. *Nature* 2014; 508: 58–60.
2. Kaput J: Diet-disease interactions at the molecular level: An experimental paradigm. In: *Phytochemicals: nutrient-gene interactions*. Edited by Meskin MS, Bidlack WR, Randolph RK. CRC Press, Boca Raton, Florida 2006; ISBN 0-8493-4180-9: 23–39.
3. Bagchi D, Lau FC, Moriyama H, Bagchi M, Zafra-Stone S: Genomics in weight loss nutraceuticals. In: *Genomics, Proteomics, and Metabolomics in Nutraceuticals and Functional Foods*. Edited by Bagchi D, Lau FC, Bagchi M. Blackwell Publishing, Ames, Iowa 2010; ISBN 978-0-8138-1402-5: 45–59.
4. e-COST. FA COST Action FA 1403. Interindividual variation in response to consumption of plant food bioactives and determinants involved (POSITIVE). www.cost.eu/COST_Actions/fa/Actions/FA1403. Retrieved on 07.02.2015.