

Nutrigenomik – State of the Art

BARBARA WALTHER*, DOREEN GILLE*, GUY VERGÈRES*



Barbara
Walther



Doreen Gille



Guy Vergères

Als Nutrigenomik bezeichnet man ein junges Forschungsgebiet, das verschiedenste wissenschaftliche Disziplinen wie Molekularbiologie, Genetik, Bioinformatik, Medizin und Ernährungsforschung miteinander vereint. In diesem Zusammenhang fokussiert dieser Wissenschaftszweig vor allem auf die Regulation von zellulären Stoffwechselwegen durch spezifische Nährstoffe beziehungsweise Lebensmittel unter Berücksichtigung des Ernährungs- und Gesundheitszustandes des Individuums. Dabei geht es aber nicht nur darum, einem Menschen entsprechend seiner genetischen Veranlagung eine optimale, auf ihn abgestimmte Ernährung anzubieten. Vielmehr soll Nutrigenomik helfen zu verstehen, wie eine definierte Ernährungsform das Auftreten/Entstehen bestimmter Krankheiten (beispielsweise Diabetes, Herz-Kreislauf-Krankheiten, Krebs, Übergewicht usw.) auf Gen- und Molekularebene beeinflussen kann. Ein weiterer Fokus liegt auf der Gesundheit des Menschen und dem Einfluss der Nahrung auf den Erhalt dieses Zustandes. Ausserdem sollen mithilfe der Nutrigenomik neue molekulare Biomarker sowie bioaktive Lebensmittelinhaltsstoffe identifiziert und deren Wirkungsgrad validiert werden (1, 2).

In der Vergangenheit legten zwei Entdeckungen den Grundstein für die Entwicklung und Etablierung der modernen Biologie beziehungsweise der funktionellen Genomik: zum einen die Isolierung der DNA durch den Schweizer Mediziner Friedrich Miescher im Jahre 1869, zum andern die Aufklärung der Doppelhelix-Struktur der DNA im April 1953 durch James Watson und Francis Crick. Diese Ereignisse hatten im eigentlichen Sinne mit Ernährung noch nicht viel zu tun – Lebensmittel waren vor allem dafür bestimmt, den genialen Entdeckern Energie für ihre Überlegungen zu spenden. Die Erkenntnis jedoch, dass Nahrungsmittel und Nährstoffe auf eine bestimmte Art und Weise das menschliche

Genom beeinflussen, entwickelte sich rasant, denn nur 50 Jahre nach der Aufklärung der DNA-Struktur begann sich der Ausdruck «nutrigenomics» – abgeleitet von «nutritional genomics» – in der wissenschaftlichen Gemeinde zu festigen. Somit waren die Voraussetzungen für den Aufstieg der «omic»-Technologien gegeben; in Verbindung mit der Bioinformatik ermöglichen diese Technologien heute einen ganzheitlichen Blick auf die biologischen Systeme, sei es Pflanze, Tier oder Mensch, in deren Umwelt im Allgemeinen und die Ernährung im Speziellen.

Ziel der Nutrigenomik

Es ist generell von Bedeutung und Interesse, die Interaktionen zwischen dem Menschen und seiner Umwelt zu verstehen. In diesem Zusammenhang kommt man nicht umhin, den Phänotyp, also das Erscheinungsbild, genauer zu betrachten, beispielsweise ob die betreffende Person

männlich oder weiblich ist, gesund oder krank und über welche charakteristischen Merkmale sie verfügt. Diese Merkmale werden bestimmt durch den individuellen Genotyp sowie die Umwelteinflüsse, denen der Mensch ausgesetzt ist. Phänotyp, Genotyp und Umwelt beeinflussen sich also gegenseitig. Einer der wichtigsten Umwelteinflüsse für den Menschen ist seine Ernährung; schliesslich nehmen wir während unseres gesamten Lebens zirka 60 000 kg Nahrungsmittel zu uns. In der Vergangenheit bestand jedoch das Ziel der Ernährungswissenschaften vor allem darin, den Effekt dieser Nahrungsmittel oder ihrer Inhaltsstoffe auf den Stoffwechsel und den Phänotyp zu untersuchen, also ob sie zum Beispiel zur Ausprägung bestimmter Krankheiten beitragen oder diese gar lindern beziehungsweise die Gesundheit fördern. Die verschiedenen Methoden der Nutrigenomik ermöglichen jetzt die Fokussierung

*Forschungsanstalt Agroscope Liebefeld-Posieux ALP

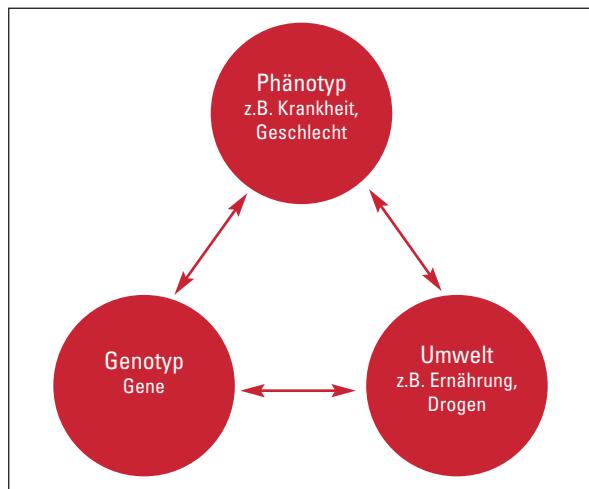


Abbildung: Interaktionen von Phänotyp, Genotyp und der Umwelt.

auf die Interaktion zwischen Genotyp und Ernährung im Hinblick auf den Phänotyp. Dieser ganzheitliche Blick kann der Schlüssel dafür sein, in Zukunft Nahrungsmittel gezielt als Mittel der Prävention oder sogar der Therapie zu nutzen (2–4).

Methoden der Nutrigenomik

Im Hinblick auf die Methoden der Nutrigenomik unterscheidet man 1. Genomik-Technologien, insbesondere die Genotypisierung; 2. Transkriptomik-Technologien; 3. Proteomik-Technologien sowie 4. Metabolomik-Technologien.

Um zu verstehen, an welchen Punkten die verschiedenen Technologien ansetzen, ist es zunächst wichtig zu erklären, was sich genau im menschlichen Körper auf molekularer Ebene abspielt, wenn Nahrungsbestandteile auf Zellen treffen. Die zentralen Begriffe in diesem Zusammenhang sind DNA, Transkription, RNA, Translation, Proteine, Metabolismus und Metabolit (5).

Die *DNA-Sequenzierung* ist die Grundlage für die individuelle Genotypisierung und erlaubt uns, genetische Polymorphismen und epigenetische Modifikationen zu identifizieren. Die menschliche DNA in jeder Zelle unseres Körpers dient als Vorlage für die Synthese der RNA. Je nachdem, wie ein Nährstoff direkt oder indirekt wirkt, kommt es zu einer erhöhten oder abgeschwächten Herstellung spezifischer RNA-Moleküle, also einer Hoch- oder Herunterregulierung der Genexpression. Zum

Beispiel kann die *Transkriptomik*-Technologie nach der Aufnahme eines Lebensmittels eine Momentaufnahme dieser kurzlebigen RNA machen und so herausfinden, welche molekularbiologischen Prozesse in der Folge aktiviert oder gehemmt werden (6, 7). Für diese Art der Messung wurden in den vergangenen Jahren vor allem sogenannte *Microarrays* (auch *Genchips* genannt) eingesetzt. Seit Neuestem erlauben aber auch mo-

derne Sequenzierungstechnologien eine direktere und sensitivere Quantifizierung der Genexpression. Nach diesem biologischen Prozess, der Transkription genannt wird, kommt es zum zweiten Teilschritt der Genexpression: der Translation, also zur Bildung spezifischer Proteine. Die *Proteomik*-Technologie kann diese Proteine, deren Bildung nach der Aufnahme definierter Nahrungsmittel und Nährstoffe induziert wurde, identifizieren. Ausserdem untersucht sie die Menge der hergestellten Proteine sowie ihre Verteilung und Interaktionen mit anderen biologischen Molekülen. Für diese Technologie kommen besonders die bidimensionale Polyacrylamid-Gelelektrophorese und spezielle Massenspektroskopie-Methoden zum Einsatz (1, 2). Im letzten Schritt des zellulären Informationsflusses wird schliesslich untersucht, welchen Einfluss die synthetisierten Proteine auf den Stoffwechsel haben, das heisst: Welche Stoffwechselwege interagieren miteinander, welche Metaboliten oder Zwischenprodukte entstehen durch den Einfluss der Proteine? Die *Metabolomik*-Technologie nutzt für ihre Analysen verschiedenste Verfahren wie zum Beispiel die Massenspektroskopie (8).

Die Herausforderungen, die diese «omik»-Technologien mit sich bringen, sind anspruchsvoll, insbesondere aufgrund ihrer ganzheitlichen Natur, die darauf beruht, möglichst alle Moleküle einer Art in einer einzigen Messung zu identifizieren und zu quantifizieren. Die Auswertung ist da-

her meist aufwendig, und Standards sowie neue Methoden müssen etabliert werden. Trotzdem entwickelt sich dieser Fachbereich sehr schnell, da Wissenschaftler erkannt haben, dass diese Technologien eine grosse Chance sind, den Menschen und den Einfluss verschiedenster Umweltfaktoren auf seine Gesundheit besser zu verstehen.

Nutrigenetik

Neben dem Wissenschaftszweig Nutrigenomik gibt es auch noch ein anderes Fachgebiet, das sich mit dem Effekt genetischer Variationen auf die Interaktionen zwischen Ernährung und Krankheiten beschäftigt – die sogenannte *Nutrigenetik* (9). Seit Langem ist bekannt, dass viele Krankheiten eine genetische Komponente haben. Es wurden bisher mehrere hundert Gene identifiziert, die zum Beispiel mit Brustkrebs, Muskelerkrankungen, Taubheit und Blindheit in Verbindung stehen. Durch Genotypisierung und Sequenzierungstechnologien lassen sich die Gene identifizieren, die für die verschiedenen Krankheiten verantwortlich sind. So können Individuen mit erhöhtem Risiko für eine bestimmte Krankheit erkannt und entsprechend behandelt werden. In Fällen, wo ernährungsbedingte Faktoren bekannt sind, kann die Behandlung oder Prävention auch die Ernährungsweise des Betroffenen beeinflussen. Ein Beispiel dafür ist die Phenylketonurie, eine genetisch bedingte Krankheit, die es dem Betroffenen unmöglich macht, die Aminosäure Phenylalanin abzubauen. Für diese Personen wurden spezielle Lebensmittel entwickelt, da die Mengen an Phenylalanin, die normalerweise in der Nahrung vorkommen, für sie toxisch sind. Weitere Beispiele sind Laktoseintoleranz, Galaktosämie und Aldehyd-Dehydrogenase-Mangel (10). Die aufgeführten Beispiele sind sogenannte monogene Erkrankungen, das heisst, mit dem Variantengen wird meist ein 100-prozentiger Phänotyp, zum Beispiel ein bestimmtes Krankheitsrisiko, vererbt. Die meisten Krankheiten sind jedoch polygenen Ursprungs – sie beruhen auf der komplexen Wechselwirkung mehrerer verschiedener mutierter Gene/Alle-

le sowie auf exogenen Faktoren, wie beispielsweise der Ernährung. Ein Beispiel dafür ist Diabetes mellitus Typ 2: Das Risiko zu erkranken ist zwar erblich, allerdings wird es auch sehr stark von äusseren Faktoren bestimmt wie Ernährung, Körpergewicht und Aktivität. Zudem wird die Wirkung dieser Faktoren vom Genotyp beeinflusst (10). Das ernährungsbedingte Krankheitsrisiko könnte potenziell durch eine Genotypisierung oder Sequenzierung bestimmt werden. Die Schwierigkeit liegt jedoch darin, mithilfe klinischer Studien zu ermitteln, wie gross der Einfluss bestimmter Genotypen auf ein definiertes Krankheitsrisiko ist. Um die genetische Heterogenität und den grossen Einfluss exogener Faktoren auf die Entstehung und den Verlauf der Krankheiten zu erfassen, wären sehr grosse Studienpopulationen erforderlich. Daher werden nach wie vor klassische Parameter wie das Körpergewicht für Diabetes Typ 2 oder Serumlipide für die Bestimmung des Herz-Kreislauf-Risikos herangezogen. Die Aufklärung solcher polygen verursachter Krankheiten wie Diabetes Typ 2 oder Adipositas ist sehr schwierig, da hier einzelne genetische Varianten kaum eine Rolle spielen. An diesem Punkt stösst die Nutrigenomik an ihre Grenzen. Die Forschung ist aktiv damit beschäftigt, solche Genkombinationen zu finden, die zusammen die Wechselwirkungen mit der Ernährung signifikant beeinflussen könnten.

Nutriepigenetik

Vor Kurzem hat ein weiterer Zweig der Ernährungsforschung die Nutrigenomik und Nutrigenetik ergänzt, nämlich die *Nutriepigenetik*. Laut wissenschaftlichen Publikationen wird der Begriff «Epigenetik» folgendermassen definiert: «Der Begriff Epigenetik definiert alle meiotisch und mitotisch vererbaren Veränderungen in der Genexpression, die nicht in der DNA-Sequenz selbst kodiert sind.» (11) Vereinfacht heisst das, dass sich bei Zellteilungen das Erbgut an und für sich nicht verändert, sondern dass biochemische Modifikationen zu einer abgeänderten Genexpression führen. So werden zum Beispiel bestimmte Regionen eines Chromosoms durch DNA-Methylierung ruhig-

gestellt, sodass an dieser Stelle keine Transkription mehr stattfinden kann. Die Ernährung ist besonders interessant für die Epigenetik, da Nährstoffe wie beispielsweise Folat, Methionin und Cholin Methylgruppen liefern, die zur DNA-Methylierung führen, auch die DNA-Transkription beeinflussen können. Finden solche Modifikationen in somatischen Zellen statt, wird das Leben der betroffenen Individuen von der Embryogenese über das Wachstum bis hin zur Alterung beeinflusst. Treten diese Veränderungen bereits in Keimzellen und/oder noch unmittelbar vor oder während der aktiven Reproduktionsphase des Menschen auf, können sogar die nachfolgenden Generationen diese epigenetischen Merkmale tragen! Diese Entdeckungen können für Menschen in Extremsituationen (Hungersnöte, Kriege, Krankheiten ...) wichtige Konsequenzen haben (12). Solche Erkenntnisse stellen die ersten Schritte der Epigenetikforschung dar; es wird jedoch noch viel Zeit vergehen, bis die meisten Rätsel in diesem Zusammenhang gelöst werden können.

Möglicher Nutzen und Anwendungsbeispiele

Wir alle wissen, dass jeder unterschiedlich auf Nährstoffe und Ernährungsweisen reagiert. Der eine kann essen, was er will, ohne irgendwelche gesundheitlichen Probleme zu entwickeln. Andere reagieren auf die gleiche Ernährungsweise mit Allergien, Übergewicht, Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Um diesen Unterschieden auf den Grund zu gehen und diese widersprüchlichen Reaktionen erklären zu können, kann die Kenntnis über die Funktion der Gene und deren Wechselwirkungen mit Umwelteinflüssen, zu denen auch die Ernährung gehört, einen wichtigen Beitrag leisten. Die Erkenntnis, dass Populationen mit einer stärkereichen Ernährungsweise eine höhere Kopienzahl des Amylasegens (AMY1) im Speichel haben als solche, die sich stärkearm ernähren, ist ein Beispiel für diese Wechselwirkungen (13).

Diese Kenntnisse können zur Entwicklung von Lebensmitteln beitragen, die speziel-

le Bedürfnisse einzelner Bevölkerungsgruppen oder sogar Individuen besser abdecken können. Es ist bekannt, dass Frauen genetisch bedingt einen höheren Bedarf an Eisen haben als Männer und deshalb auf eine genügende Eisenversorgung durch die Ernährung achten müssen. Die Resultate aus gemischtgeschlechtlichen klinischen Studien weisen zunehmend darauf hin, dass Männer und Frauen unterschiedlich auf gleiche Nährstoff- oder Ernährungsinterventionen reagieren. So reagierten zum Beispiel nur Frauen auf eine erhöhte Zufuhr von Transfettsäuren aus natürlichen Quellen mit einem signifikanten Anstieg von LDL und HDL im Serum, nicht aber die Männer (14). Ein Feld, das zunehmend intensiv beforscht wird, ist das Altern und dessen Auswirkungen. Auch dieser Prozess wird stark durch die genetische Veranlagung gesteuert. Dem Wunsch, möglichst alt zu werden, steht oft die Angst gegenüber, dass die Langlebigkeit durch verschiedene Krankheiten und Einschränkungen beeinträchtigt werden könnte. Da viele dieser Krankheiten und deren Vorstufen von chronischen Entzündungen begleitet sind, liegt es nahe, Lebensmittel zu suchen, die eben diese Inflammationen vermindern oder verhindern können. Eine aktuelle Studie von Agroscope in Zusammenarbeit mit der ETH zeigt, dass die Expression von Genen, die in Entzündungsprozesse involviert sind, nach der Einnahme von Milch und Milchprodukten herunterreguliert wird (15).

Ein Aspekt, der beim Studium der Wechselwirkungen zwischen Nährstoffen beziehungsweise Lebensmitteln und dem menschlichen Genom nicht vergessen werden sollte, ist die Darmflora. Sie spielt nicht nur eine wichtige Rolle bei der Verdauung, sondern trägt wesentlich zur Gesundheit und zum Wohlbefinden des Wirtes bei. Bekannt ist zum Beispiel ihr Beitrag zur Stärkung der Immunfunktion (16, 17); aber auch bei der Gewichtsregulation (18, 19) sowie bei Diabetes (20) scheinen die Darmbakterien und ihre Zusammensetzung eine essenzielle Rolle zu spielen. Neuste Erkenntnisse weisen sogar darauf hin, dass die Darmflora das Verhalten des Wirts beeinflussen kann (21).

Da die Darmbakterien in ihrer Ausprägung und Zusammensetzung von Individuum zu Individuum massiv variieren können, liegt der Schluss nahe, dass die Ernährungsweise des Wirts für die Zusammensetzung der Darmflora wiederum von grösster Bedeutung ist. Wenn bestimmte Lebensmittel oder deren Inhaltsstoffe auf die Expression der Gene im Menschen einen Einfluss haben können, so ist der Gedanke nicht abwegig, dass auch Wechselwirkungen zwischen der Ernährung des Wirts und der Genexpression der Darmbakterien bestehen könnten. Die daraus resultierenden Stoffwechselantworten der darmeigenen Mikroorganismen könnten ihrerseits durch die entstehenden Proteine oder andere Stoffwechselprodukte (z.B. Vitamine) wiederum die Genexpression im Wirt steuern (22). Auch hier könnte die Wissenschaft der Nutrigenomik mit ihren Technologien viel dazu beitragen, das komplexe Wechselspiel zwischen Ernährung, Darmflora und der Gesundheit des Wirts (Mensch) besser zu verstehen und mit entsprechenden Ernährungsmassnahmen zu verbessern.

Die heutigen Referenzwerte und Ernährungsempfehlungen werden für eine Durchschnittsbevölkerung angegeben. Obige Beispiele zeigen jedoch, dass die verschiedenen Subgruppen, wie Männer und Frauen, Erwachsene und Kinder, verschiedene Ethnien oder weitere Gruppierungen, spezielle Ernährungsbedürfnisse haben. Dank der Technologien der Nutrigenomik können solche unterschiedlichen Wechselwirkungen erkannt und die verschiedenen Gruppen definiert werden. Dies würde es ermöglichen, Ernährungsempfehlungen zu differenzieren und den gruppenspezifischen Bedürfnissen entsprechend zu optimieren. Letztes Ziel könnte eine personalisierte Ernährung sein, das heisst, die aufgenommene Nährstoffkombination würde genau dem aktuellen Genomstatus des Einzelnen entsprechen (9).

Mögliche Risiken

Nutrigenomik ist eine junge Wissenschaft mit viel Potenzial, das Wissen über die Beziehung von Biologie und Ernährung zu

verbessern. Die kommerzielle Anwendung kann profitabel sein, sei es mit Gentests oder aber mit Functional Food. Dies birgt aber auch gewisse Risiken sozialer, ethischer und juristischer Natur. Es gibt noch sehr wenige bekannte Interaktionen zwischen Ernährung und Genetik, die genügend Informationen bieten, damit man gezielte Empfehlungen abgeben könnte. Diese Beziehungen sind meist sehr komplex und vielfältig und können je nach Alter oder anderen individuellen und physiologischen Zuständen variieren. Die bereits vorhandenen Tests, durch die sich das persönliche Risiko für die Entwicklung verschiedener Krankheiten auf Genebene ermitteln lässt, werden von Fachleuten kritisch beurteilt, da sie meist nur wenige Gene berücksichtigen. Um personalisierte Ernährungsempfehlungen abgeben zu können, reicht es eben nicht, nur Gene zu identifizieren; vielmehr muss dazu das Gesamtbild betrachtet werden: Phänotyp, Genotyp und Umwelteinflüsse (10, 23). Zudem sind solche Gentests oft nur für besser gestellte Personen, die meist ohnehin einem gesunden Lebensstil folgen, erschwinglich. Unausgewogene Ernährungsweisen und damit verbundene Krankheitsrisiken sind jedoch eher in der ärmeren, weniger gebildeten Bevölkerung verbreitet.

Ausserdem kann das aus Gentests resultierende Wissen über ein mögliches Krankheitsrisiko die Betroffenen in Angst und Stress versetzen. Die Interpretation der Ergebnisse einer solchen Untersuchung ist nicht einfach, kann die Ärzte überfordern und zu falschen Behandlungen verleiten. Die Lebensmittelindustrie wird animiert, eine Fülle von Functional-Food-Produkten zu entwickeln, die wiederum nur von den besser Verdienenden genutzt werden könnten. Bis jetzt gibt es keine gesetzlichen Grundlagen, die die Nutrigenomik-Industrie reguliert. Das Risiko der Konsumententäuschung könnte zunehmen.

Zwar ist ein Grossteil der Bevölkerung mit Recht überzeugt, dass die Ernährung ein wichtiger Aspekt der Gesundheit und des Wohlbefindens ist und dass sie Einfluss nehmen kann auf Gesundheit, Krankheiten und den Alterungsprozess sowie da-

mit verbundene Einschränkungen. Wie die Akzeptanz der Konsumenten für diese neuen Technologien und dadurch entwickelte Konsumgüter sein wird, ist unsicher. Wichtig für die Anerkennung werden die Qualität der Forschung und der klinische Nutzen sein (24, 23).

Fazit

Die Nutrigenomik verfügt über die Möglichkeit, die komplexen Wechselwirkungen zwischen Genom und Ernährung zu verstehen. Sie ist eine extrem transdisziplinäre Wissenschaft, die eine vertiefte Ausbildung und Sensibilisierung der professionellen Akteure wie Ernährungsfachleute, Lebensmittelwissenschaftler, Molekularbiologen, Genetiker, Mediziner und Bioinformatiker verlangt. Trotz des grossen Potenzials stösst auch die Nutrigenomik in gewissen Bereichen an ihre Grenzen, einerseits wegen der Komplexität gewisser Interaktionen zwischen Genetik, Ernährung und Gesundheit, andererseits fehlen einfach genügend Studien sowie die Wissenschaftler, die diesen Fragen auf den Grund gehen könnten. Seit wenigen Jahren gibt es in der Schweiz öffentliche Institutionen (Uni Lausanne, ETHZ, Agroscope), die auf dem Gebiet der Nutrigenomik forschen und Ausbildungen anbieten.

Korrespondenzadresse:

Barbara Walther
Forschungsanstalt Agroscope
Liebefeld-Posieux ALP
Schwarzenburgstr. 161, 3003 Bern
E-Mail: barbara.walther@alp.admin.ch

Literatur:

1. Fairweather-Tait SJ, 2003. Human nutrition and food research: opportunities and challenges in the post-genomic era. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358 (1438), 1709–1727.
2. Kussmann M, Raymond F, Affolter M, 2006. OMICS-driven biomarker discovery in nutrition and health. *J Biotechnol* 124 (4), 758–787.
3. Ordovas JM, Corella D, 2004. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 5, 71–118.
4. Simopoulos AP, 2010. Nutrigenetics/Nutrigenomics. *Annu Rev Public Health* 31, 53–68.
5. Milner JA, 2007. Nutrition in the «omics» era. *Forum Nutr* 60, 1–24.
6. Corthesy-Theulaz I, den Dunnen JT, Ferre P, Geurts JM, Muller M, van Belzen N, van Ommen B. 2005. Nutrigenomics: the impact of bionics technology on nutrition research. *Ann. Nutr Metab.* 49 (6), 355–365.
7. Trujillo E, Davis C, Milner J, 2006. Nutrigenomics,

- proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J Am Diet Assoc* 106 (3), 403–413.
8. McNiven EMS, German JB, Slupsky CM. 2011. Analytical metabolomics: nutritional opportunities for personalized health. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 22 (11), 995–1002.
9. Fenech M, El Sohemy A, Cahill L, Ferguson LR, French TAC, Tai ES, Milner J, Koh WP, Xie L., Zucker M, Buckley M, Cosgrove L, Lockett T, Fung KYC, Head R, 2011. Nutrigenetics and Nutrigenomics: Viewpoints on the Current Status and Applications in Nutrition Research and Practice. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* 4 (2), 69–89.
10. Joost HG, 2006. Nutrigenomik. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 49 (10), 1011–1019.
11. Egger G, Liang GN, Aparicio A, Jones PA, 2004. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nat* 429 (6990), 457–463.
12. Dahlhoff C, Fürst R, Rühlig K, Sedlmeier EM, Bader B, 2008. Epigenetik und Ernährung. *Ernährung – Wissenschaft und Praxis* 2 (3), 116–124.
13. Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, Lee AS, Fiegler H, Redon R, Werner J, Villanea FA, Mountain JL, Misra R, Carter NP, Lee C, Stone AC, 2007. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet* 39 (10), 1256–1260.
14. Chardigny JM, Destailat F, Malpuech-Brugere C, Moulin J, Bauman DE, Lock AL, Barbano DM, Mensink RP, Bezelgues JB, Chaumont P, Combe N, Cristiani I, Joffre F, German JB, Dionisi F, Boirie Y, Sebedio JL, 2008. Do trans fatty acids from industrially produced sources and from natural sources have the same effect on cardiovascular disease risk factors in healthy subjects? Results of the Trans Fatty Acids Collaboration (TRANSFACT) study. *American Journal of Clinical Nutrition* 87 (3), 558–566.
15. Sagaya F, 2011. A nutrigenomics approach to understand the physiological properties of dairy products and probiotics, 1–219. Diss. ETH No. 19698.
16. Macpherson AJ, Harris NL, 2004. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 4 (6), 478–485.
17. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J, 2010. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef. Microbes* 1 (4), 367–382.
18. Ley RE, 2010. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 26 (1), 5–11.
19. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI, 2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nat* 457 (7228), 480–484.
20. Buschard K, 2011. What causes type 1 diabetes? Lessons from animal models. *Apmis* 119, 1–19.
21. Neufeld KA, Kang N, Bienenstock J, Foster JA, 2011. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol* 4 (4), 492–494.
22. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI, 2011. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nat* 474 (7351), 327–336.
23. Ronteltap A, van Trijp H, 2007. Consumer acceptance of personalised nutrition. *Genes & Nutrition* 2 (1), 85–87.
24. Korthals M, Komduur R, 2010. Uncertainties of Nutrigenomics and Their Ethical Meaning. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 23 (5), 435–454.