

Teil 1: Personalisierte Ernährung: Wissenschaftliche Erkenntnisse und ethische Grundsätze

Guy Vergères, Doreen Gille*

* Human Nutrition, Agroscope

Die Nutrigenomik hat für die Ernährungswissenschaften zukunftsweisende Wege eröffnet. Können wir bald mit individualisierten Ernährungsprofilen rechnen, um Krankheiten wie Diabetes vorzubeugen und so eine gute Gesundheit aufrechtzuerhalten? In einer neuen Serie möchten wir über Möglichkeiten, Grenzen und insbesondere neue spannende Entwicklungen berichten.

Stellen Sie sich Folgendes vor: Ein Ernährungsberater erstellt einen Ernährungsplan für einen Klienten auf Basis seines molekularen Profils mit dem Ziel, die Blutglukosewerte in einer optimalen Konzentration zu halten. Dieser Ernährungsplan könnte zum Beispiel vorsehen, auf Kartoffeln zu verzichten, wobei der Verzehr von Pizza als unbedenklich eingestuft werden kann. Bei einem zweiten Patienten könnte genau das Gegenteil der Fall sein und der Konsum von Kartoffeln wird empfohlen, um den gleichen Risikofaktor zu regulieren. Ist das Wissenschaft oder Fiktion? Dieses Beispiel spiegelt eine wahre Situation wider, die erst kürzlich publiziert wurde (1), und es wirft die Frage nach den wissenschaftlichen Hintergründen dieser Erkenntnisse auf.

Die Öffentlichkeit assoziiert mit individualisierter Ernährung vor allem die Genetik. Das liegt daran, dass die Entwicklungen der DNA-Sequenzierungstechniken in den letzten Jahren Wissenschaftler dazu befähigt hat, das genetische Profil (Genotyp) eines Konsumenten in Zusammenhang mit dem Einfluss der verzehrten Nährstoffe auf seinen Stoffwechsel (Phänotyp) zu bringen.

Das *Genom* der Menschen wurde über Jahrmillionen zu dem geformt, was es heute ist, und einen erheblichen Anteil an der momentan existierenden Form hat der Einfluss des Ernährungsverhaltens und der Umweltbedingungen, denen unsere Vorfahren und wir ausgesetzt waren und immer noch sind.

Gene und Nährstoffe

Die genetischen Unterschiede zwischen Individuen rufen unterschiedliche Auswirkungen von Lebensmitteln auf die metabolische Gesundheit hervor. Ein Beispiel dafür ist die erblich bedingte Fruktoseintoleranz. Manche Menschen besitzen eine durch geringe Aktivität gekennzeichnete spezielle Genvariante des Enzyms Aldolase B, welches im Fruktosestoffwechsel von Bedeutung ist. Vor der industriellen Revolution war diese Genvariante nicht von klinischer Relevanz,

denn Fruktose war ausser in Früchten kaum in anderen Lebensmitteln enthalten. Heutzutage allerdings spielt Fruktose in industrialisierten Gesellschaften durch ihren häufigen Einsatz in verarbeiteten Lebensmitteln eine viel bedeutendere Rolle. Im Organismus von Menschen, die Träger der Aldolase-B-Genvariante mit niedriger Aktivität sind, kommt es folglich zu einer Anreicherung von ungewünschten Fruktose-Stoffwechselprodukten. Diese wiederum führen zu Hypoglykämie und zu einer Schädigung des Darms, der Leber und der Nieren (2).

Die wissenschaftliche Literatur beschreibt viele weitere Fälle, in denen gezeigt werden konnte, dass Gene und Nährstoffe miteinander interagieren. Einige dieser Erkenntnisse werden inzwischen auch von Firmen vermarktet. Sie bieten Ernährungsberatung basierend auf genetischen Tests ihrer Klienten an. Ein Beispiel ist die Genvariante für CYP1A2, welches das Hauptenzym für die Verstoffwechslung und Ausscheidung von Koffein ist. Menschen, die sehr viel Kaffee trinken und eine Genvariante besitzen, die für ein Enzym mit geringer Aktivität codiert, haben im Vergleich zu Trägern einer Genvariante mit normaler Enzymaktivität ein erhöhtes Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden (3).

Obwohl die wissenschaftliche Qualität all dieser Erkenntnisse im Genombereich anerkannt ist, stellt sich erneut die Frage der klinischen Relevanz dieser Informationen. Das Humangenom besteht aus 20 000 bis 25 000 Genen, die in einer sehr komplexen Art und Weise miteinander interagieren. Tatsächlich gibt es aber nur wenige Gene, wie zum Beispiel das Laktasegen, deren phänotypische Auswirkungen wirklich be-

Begriffserklärungen

Genotyp ist die Gesamtheit aller Gene eines Organismus.

Phänotyp ist das vom Genotyp eines Organismus sowie endogenen und exogenen (Umwelt-)faktoren hervorgerufene Erscheinungsbild, also die morphologischen und physiologischen Eigenschaften, eines Individuums.

Um mehr über die verschiedenen Phänotypen herauszufinden und diese zu charakterisieren, reicht es nicht aus, nur das Genom zu bestimmen, sondern auch die **Genexpression** (mRNA, Transkriptom) zu messen sowie **Proteine** (Proteom) und **Metaboliten** (Metabolom) zu identifizieren.

Nouvelle série: Nutrigenomique et alimentation personnalisée: science ou fiction?

1^{re} partie: alimentation personnalisée: fondements scientifiques et bases éthiques

Mots clés: Alimentation personnalisée – nutrigenomique – «-omics» – phéno- et génotype

Pourrons-nous bientôt compter sur des profils nutritionnels personnalisés afin de prévenir des pathologies telles que le diabète et maintenir ainsi un bon état de santé? Dans une nouvelle série, nous souhaitons aborder les possibilités, les limites et surtout aussi les passionnantes nouvelles avancées dans ce domaine.

kannt sind (in dem Fall Laktosetoleranz). Chronische Krankheiten dagegen sind meist polygenetischen Ursprungs, so wie Diabetes mellitus Typ 2, der mit mindestens 75 polymorphen Allelen assoziiert wird (4). Hinzu kommt, dass Gene allein nicht ausreichen, um eine phänotypische Antwort hervorzurufen, denn Gene müssen exprimiert werden – ein Prozess, der wiederum von vielen anderen Punkten abhängt (z.B. epigenetische Faktoren). Diese Komplexität macht deutlich, dass genetische Tests für personalisierte Ernährungsempfehlungen nur unterstützend herangezogen werden sollten.

Auch chemische Modifikationen der Chromosomen, hervorgerufen durch verschiedenste Umwelteinflüsse, spielen eine wichtige Rolle für die phänotypische Aktivität von Zellen sowie für die physiologischen Prozesse im gesamten Organismus, indem sie die Expression von Genen beeinflussen, zum Beispiel durch die Anlagerung von Methylgruppen (via Folsäure, Betain, Cholin) aus Lebensmitteln an das DNA-Molekül. Solche epigenetischen Veränderungen (5) spielen nachweislich eine wichtige Rolle bei chronischen Erkrankungen. Beispielsweise wurde vor einigen Jahren publiziert, dass die Hyperglykämie während des Schwangerschaftsdiabetes mit epigenetischen Modifikationen in Eizellen und Embryonen verlinkt ist und diese wiederum die Entwicklung von Adipositas, Typ-2-Diabetes und das Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten in den Nachkommen begünstigen (6). Eine andere interessante Studie mit Daten aus dem frühen 20. Jahrhundert konnte zeigen, dass Jugendliche einer ländlichen schwedischen Gemeinde, die während ihrer Slow-growth-Wachstumsperiode einen limitierten Zugang zu Kalorien hatten, eine verlängerte Lebenserwartung ihrer Enkel zur Folge hatte. Die Vererbung von epigenetischen Modifikationen über drei Generationen wurde als Mechanismus für diesen spektakulären Effekt vorgeschlagen (6).

Diese Beispiele verdeutlichen, dass ausser der Genetik zum Beispiel auch (nutri-)epigenetische Phänomene, hervorgerufen durch verschiedenste Umwelteinflüsse, für die Etablierung von Phänotypen (sogar über Generationen hinweg) verantwortlich sind.

Um mehr über die verschiedenen Phänotypen herauszufinden und diese zu charakterisieren, reicht es nicht aus, nur das Genom zu bestimmen, sondern auch die Genexpression (mRNA, Transkriptom) zu messen sowie Proteine (Proteom) und Metaboliten (Metabolom) zu identifizieren.

Transkription eines Gens und Studien

Seit einigen Jahren stehen sehr effiziente Sequenzierungsmethoden zur Verfügung, die es erlauben, die *Transkription* eines jeden Gens in Zellen mit nur einer Messung zu erfassen. Auch Agroscope ist in diesem Bereich tätig: in einer Interventionsstudie haben normalgewichtige und adipöse Männer drei fettreiche Mahlzeiten unterschiedlicher Kaloriengehalte (500, 1000 und 1500 kcal) mit darauffolgenden Analysen der Genexpression in Blutzellen (7, 8) konsumiert.

Der Organismus einer Untergruppe der adipösen Probanden hat nach dem Konsum dieser Mahlzeiten viel reaktiver geantwortet im Vergleich zu den anderen adipösen Personen sowie den normalgewichtigen Studienteilnehmern. Das Merkmal, in dem sich diese beiden Gruppen am deutlichsten unterschieden haben, ist die Expression von Genen, welche im Energie- und Insulinstoffwechsel beteiligt sind – beides wichtige Prozesse im menschlichen Körper, deren Dysregulation mit dem Krankheitsbild des Metabolischen Syndroms einhergeht (8).

Auf der nächsten Stufe der zellulären Information steht die Proteomik – eine Disziplin, die Wissenschaftlern erlaubt, Hunderte Proteine in biologischen Proben zu messen. In einer Studie wurden in Urinproben Proteine identifiziert, die eindeutig Menschen mit Diabetes von Menschen mit koronaren Herzkrankheiten unterscheiden konnten (9). Dieses Set an Proteinen wurde, wenn auch mit weniger Erfolg, in einer sechswöchigen Interventionsstudie als Marker eingesetzt, um den Einfluss von Olivenöl auf gesunde Probanden zu untersuchen (10).

Die Produkte enzymatischer Aktivität, also Metaboliten, sind Schlüsselkomponenten, wenn es um die Erforschung des Phänotyps geht. Dank enormer Fortschritte im Bereich der chromatografischen und spektroskopischen Technologien sowie in Datenspeicherung und -auswertung können heutzutage tausende Metaboliten in humanen Geweben gemessen werden. Chen et al. (11) haben beispielsweise Metabolomics genutzt, um Lipide im Plasma von gesunden Probanden und Menschen mit Atherosklerose zu identifizieren und auf diesem Wege beide Personengruppen ganz klar voneinander unterscheiden zu können. Die Kenntnisse über das Blutmetabolom erlauben Wissenschaftlern ausserdem eine In-vivo-Charakterisierung der Lebensmittelqualität, indem die freigesetzten Metaboliten direkt sowie zeitversetzt nach dem Verzehr der Lebensmittel bestimmt werden. In diesem Bereich ist Agroscope ebenfalls aktiv. Konkret wurde der Einfluss der Milchfermentation auf die Zusammensetzung der Metaboliten im Blut von Probanden, die Milchprodukte konsumiert hatten, untersucht. Dabei ist es gelungen, Stoffwechselprodukte im Serum nach dem Milchprodukteverzehr zu identifizieren, die bestimmte Eigenschaften wie Entzündungsvorgänge im menschlichen Körper modulieren (Pimentel et al., unpublizierte Daten).

Darmbakterien: ein weiteres Puzzleteil

Ein weiteres Teil des Puzzles ist die Welt der Darmbakterien, welche ebenfalls einen wichtigen Stellenwert bei der Regulierung des Stoffwechsels einnehmen. Erkenntnisse der letzten Jahre machen deutlich, dass die Mikroorganismen, die unseren Darm besiedeln, eine wichtige Rolle beim Erhalt eines gesunden Körpers spielen. Es konnte gezeigt werden, dass Zusammensetzung und Funktion der Darmbakterien mit Typ-2-Diabetes assoziiert sind. Beteiligte Mechanismen involvieren beispielsweise Xenobiotika, ver-

Die Produkte enzymatischer Aktivität, also Metaboliten, sind Schlüsselkomponenten, wenn es um die Erforschung des Phänotyps geht.

zweigkettige Aminosäuren und oxidativen Stress (12). Unser Ernährungsmuster beeinflusst also nicht nur unseren körperlichen Zustand, sondern auch den unserer Darmbakterien, deren Aktivität stark mit Gesundheit und Krankheit assoziiert ist.

Diese komplexen Zusammenhänge sowie deren Erforschung mit modernen analytischen Technologien haben die biologische Forschung in ein «Big-Data»-Fachgebiet verwandelt. Der Mensch und seine bakteriellen Begleiter können inzwischen durch eine Vielzahl von Omics-Daten, welche den gesamten Fluss der molekularen Information einer Zelle widerspiegeln, charakterisiert werden. All diese Probandendaten führten in der Vergangenheit zwangsweise zur Erkenntnis, dass jeder Mensch anders ist und dass wir diese Individualität nutzen müssen, um die Wechselwirkung zwischen dem Menschen und seiner Diät effizient charakterisieren zu können. Diese Kenntnis bildet die Basis der personalisierten Ernährung. Die schwierige, aber gleichzeitig spannende Herausforderung ist es nun, die physiologische Relevanz beziehungsweise den Phänotyp eines Individuums aus diesen Informationen zu entschlüsseln. Ein Ansatz zur Lösung dieses Rätsels ist die Fusion der verschiedenen biologischen Omics-Datensätze (klassische klinische Parameter, Genetik, Transkriptomik, Metabolomik und Proteomik) eines Probanden mit dem langfristigen Ziel, Auskünfte bezüglich personalisierter, optimierter Ernährungsformen geben zu können. Bis dahin wird es allerdings noch eine längere, aber aufregende Reise sein.

Ausblick

Da die Technologie exponentiell voranschreitet, werden auch die wissenschaftlichen Erkenntnisse mit schnellem Tempo immer mehr, was ebenso Auswirkungen auf den Bereich der ethischen Grundsätze, zum Beispiel im Bereich der Datensicherheit, hat. Diese Probleme müssen schnell und effizient angegangen werden, um den Konsumenten zu schützen – in diesem Hinblick bilden auch die Nutrigenomik und die personalisierte Ernährung keine Ausnahmen. Lebensmittel- und Ernährungswissenschaftler werden künftig sehr stark damit konfrontiert werden, das Konzept und die Erkenntnisse individualisierter Ernährung für den Konsumenten in einfache Empfehlungen und Anleitungen zu übersetzen (13).

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Guy Vergères
Stellvertretender Leiter strategischer Forschungsbereich
Mikrobielle Systeme von Lebensmitteln (MSL)
Leiter Gruppe Funktionelle Ernährungsbiologie
Senior Scientist
Eidgenössisches Departement für Wirtschaft, Bildung und
Forschung WBF
Bundesamt für Landwirtschaft BLW, Agroscope
Schwarzenburgstrasse 161
3003 Bern
E-Mail: guy.vergeres@agroscope.admin.ch

Literatur:

1. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al.: Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015; 163: 1079–1094.
2. Bouteldja N, Timson DJ: The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *Journal of inherited metabolic disease*. 2010; 33: 105–112.
3. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H: Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *Jama*. 2006; 295: 1135–1141.
4. Kwak SH, Park KS: Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. *Experimental & molecular medicine*. 2016; 48: e220.
5. Gilte D, Vergères G: Nutri-Epigenetik: Der Zusammenhang zwischen Ernährung und Genetik. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin*. 2016;5.
6. Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G, Edvinsson S, Northstone K, Sjöström M et al.: Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *European journal of human genetics : EJHG*. 2006; 14: 159–166.
7. Schwander F, Kopf-Bolanz KA, Buri C, Portmann R, Egger L, Chollet M et al.: A dose-response strategy reveals differences between normal-weight and obese men in their metabolic and inflammatory responses to a high-fat meal. *The Journal of nutrition*. 2014; 144: 1517–1523.
8. Gilte D, Zangger N, Soneson C, Buetikofer U, Delorenzi M, Schwander F et al.: Caloric-dose responsive genes in blood cells differentiate the metabolic status of obese men *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2017; in press.
9. Snell-Bergeon JK, Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Hokanson JE, Schiffer E et al.: Evaluation of urinary biomarkers for coronary artery disease, diabetes, and diabetic kidney disease. *Diabetes technology & therapeutics*. 2009; 11: 1–9.
10. Silva S, Bronze MR, Figueira ME, Siwy J, Mischak H, Combet E et al.: Impact of a 6-wk olive oil supplementation in healthy adults on urinary proteomic biomarkers of coronary artery disease, chronic kidney disease, and diabetes (types 1 and 2): a randomized, parallel, controlled, double-blind study. *The American journal of clinical nutrition*. 2015; 101: 44–54.
11. Chen X, Liu L, Palacios G, Gao J, Zhang N, Li G et al.: Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis. *Journal of separation science*. 2010; 33: 2776–2783.
12. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F et al.: A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490: 55–60.
13. Kohlmeier M, De Caterina R, Ferguson LR, Gorman U, Allayee H, Prasad C et al.: Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2 – Ethics, Challenges and Endeavors of Precision Nutrition. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*. 2016; 9: 28–46.