

Nutrigenomik, ein neuer Weg zur Gesundheit¹

Walter Wahli, Nathalie Constantin

Centre Intégréatif de Génomique, Université de Lausanne, Le Génopode, Lausanne

Quintessenz

- Die alarmierende Zunahme von Adipositas und der damit assoziierten Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypertension und Hirnschlag ist ein klares Zeichen dafür, dass ein Ungleichgewicht zwischen unserer modernen Ernährungsweise, unserem Mangel an Bewegung und unserer genetischen Ausstattung besteht.
- Die Genomik und die darauf basierenden neuen Technologien haben eine wahre Revolution in den Ernährungswissenschaften ausgelöst.
- Die Nutrigenomik setzt diese neuen, leistungsfähigen Methoden ein, um «alimentäre Signaturen», welche die Wirkung der Nahrungsstoffe auf Struktur und Expression des menschlichen Genoms anzeigen, zu definieren und charakterisieren.
- Ein erstes Einsatzgebiet der Nutrigenomik ist die Krankheitsverhütung, und zwar dadurch, dass mit ihrer Hilfe der Einfluss von Nahrungskomponenten auf gewisse biologische Marker, die Frühstadien von Erkrankungen anzeigen, bestimmt wird. Überdies wird die Nutrigenomik auch therapeutisch zur Behandlung bei bereits manifesten Erkrankungen eingesetzt. In diesem Bereich geht sie Hand in Hand mit der Pharmakogenomik, um nach Wegen für eine möglichst nutzbringende Therapie zu suchen.
- In einigen Jahren wird man massgeschneiderte Ernährungsempfehlungen formulieren können, in denen der persönliche Nahrungsbedarf aufgrund von genetischer Ausstattung, Alter, Geschlecht, physischer Aktivität, Beruf für jeden individuell definiert wird. Dadurch soll die Gesundheit unserer Bevölkerung insgesamt verbessert werden.

Summary

Nutrigenomics, health's new ally

- *The alarming rise in the prevalence of obesity and associated pathologies (type 2 diabetes, cardiovascular diseases, hypertension, stroke) points the finger at the mismatch between modern diet, a sedentary lifestyle and our genetic inheritance.*
- *The postgenomic era is the catalyst for a veritable revolution in the nutritional sciences, thanks to the development of genomics and associated technologies.*
- *Nutrigenomics relies on these new high-performance tools to define and characterise "diet signatures" reflecting the action of nutrients on the structure and expression of the human genome.*
- *The challenges of nutrigenomics are, first, to prevent illness by detecting nutrient impacts on biological markers identifying the early stages of disease. The second challenge is therapeutic, once the disease takes hold. Here nutrigenomics allies itself with pharmacogenomics in seeking maximum benefit from treatments.*
- *In a few years tailor-made nutritional recommendations will be possible, taking into account individuals' personal nutritional needs on the basis of their genotype, age, sex, physical activity and profession, the purpose of all this being to improve the population's general state of health.*

Einleitung

Die alarmierende Zunahme der Häufigkeit der Adipositas und der damit assoziierten Erkrankungen ist ein klares Zeichen dafür, dass ein Ungleichgewicht zwischen unserer modernen Ernährungsweise, unserem Mangel an Bewegung und unserer genetischen Ausstattung besteht. Daten archäologischer Funde von Nahrungsmitteln aus dem Paläolithikum und von Untersuchungen bei heutigen Jägern und Sammlern weisen darauf hin, dass sich die Optimierung der «Nahrung-Genom-Interaktion» beim Menschen in einer Epoche herausgebildet hat, in der die Zufuhr von Vitaminen, essentiellen Mineralstoffen und verschiedenen Fetten mit der Nahrung ganz anders war als heute [1]. Der Wechsel vom Jäger und Sammler zum Bauern und Tierzüchter im Neolithikum und später die industrielle Revolution im 19. Jahrhundert mit den industriell hergestellten Nahrungsmitteln, dem mit Getreide gemästeten Schlachtvieh und der industriellen Hydrogenisierung von pflanzlichen Fetten haben unsere Nahrung sowohl qualitativ wie quantitativ massiv verändert. Während derselben Zeit ist das menschliche Genom bei einer Mutationsrate von 0,3% pro Million Jahre praktisch unverändert geblieben. Bei zunehmender Bewegungsarmut der Bevölkerung führt das Ungleichgewicht zwischen unserer heutigen reichlichen Ernährung und dem genetischen «Energiesparprogramm», das auf die Bildung möglichst hoher Energiereserven ausgerichtet ist, zur Ausbildung eines «Grosskalorienspeicher-Phänotyps». Dieser Phänotyp ist Ausdruck einer mangelhaften Regulation der metabolischen Homöostase, was zu Adipositas, Hypertension, Hyperglykämie und Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und zu den entsprechenden schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie Diabetes Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen führt. Diese Fehlregulationen und Erkrankungen bilden das metabolische Syndrom, ein weltweites Gesundheitsproblem der heutigen Gesellschaft.

Angesichts dieser menschlichen «Energiekrise» löst die Genomik eine eigentliche Revolution

¹ Ein weiterer Artikel zu diesem Thema erscheint in der Nummer 12/2009 des Swiss Medical Forum.

unserer Ernährungswissenschaft aus. Sie schafft bisher ungeahnte Möglichkeiten, unsere Kenntnisse über die Wechselwirkung zwischen Nahrung und Genom zu erweitern und aus diesen Erkenntnissen wesentlichen Nutzen zu ziehen. Bisher vor allem an Mangelernährung und deren gesundheitlichen Folgen interessiert, beginnt die Ernährungswissenschaft nun mehr und mehr, sich mit den Techniken der Genomik vertraut zu machen. Diese haben einen enormen Aufschwung erlebt, dies dank der vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms im Jahre 2003 mit den entsprechenden weitreichenden Möglichkeiten, den zunehmenden wissenschaftlichen Daten, die den Einfluss der Makro- und Mikronährstoffe auf die Expression der stoffwechsel- und energiegleichgewichtsregulierenden Gene belegen, sowie schliesslich dem besseren Verständnis des Einflusses von genetischen Prädispositionen auf das Risiko ernährungsbedingter Erkrankungen.

Was ist Nutrigenomik? Wie beeinflusst die Nahrung unsere Gene?

Die Anwendung neuer Methoden aus der Genomik haben zur Entwicklung der «Ernährungs-genomik» geführt [2]. Mit diesen Technologien kann man nicht nur die Integrität des genannten Genoms prüfen, sondern auch dessen Expression auf dem Niveau der Messenger RNS (Transkriptomik), der Proteine (Proteomik) sowie der daraus entstehenden Metaboliten (Metabolomik) untersuchen. Den Ausdruck «Nutrigenomik» verwendet man erst seit kurzem, daher die verschiedenen Definitionen, die man in wissenschaftlichen Publikationen zur Erklärung der Wechselwirkung zwischen Genen und Nahrung findet (siehe auch Abb. 1 [6]). Innerhalb der «Ernährungs-genomik» unterscheidet man gewöhnlich zwei verschiedene Linien, die beide die Erforschung dieser Interaktion zum Inhalt haben: die Nutrigenetik und die Nutrigenomik [3]. Die Nutrigenetik befasst sich mit der Art und

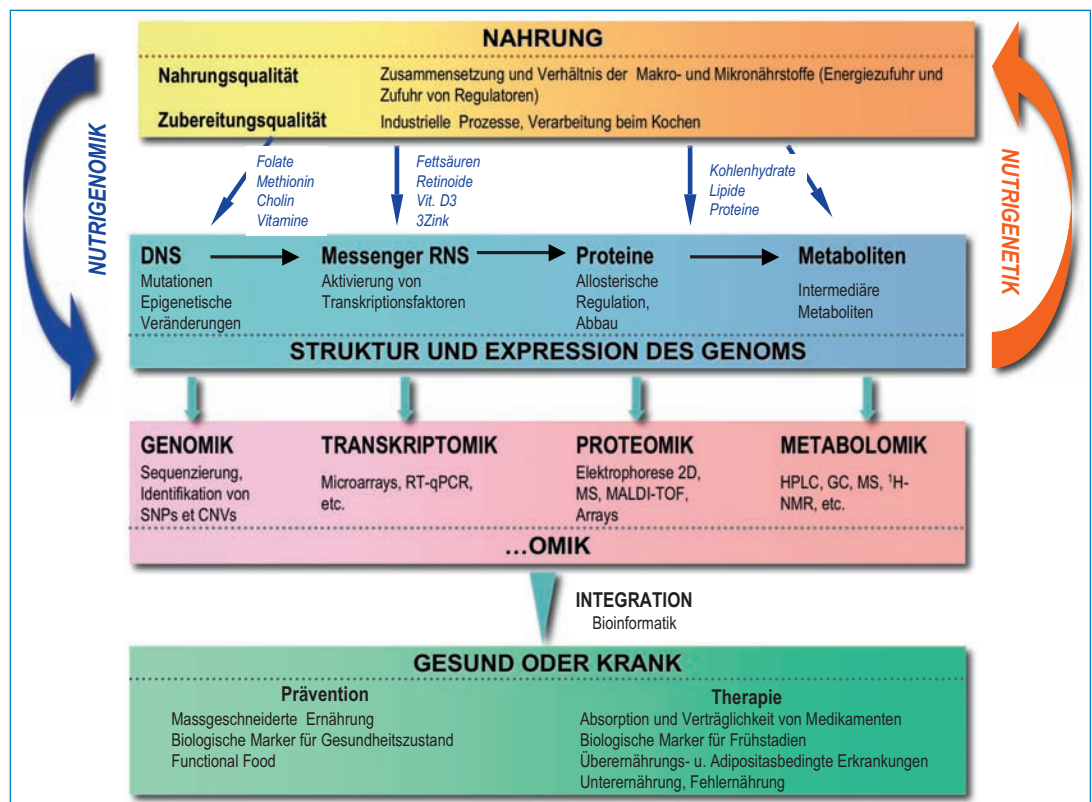


Abbildung 1

Die Ernährungswissenschaft untersucht die Wechselwirkung zwischen Nahrung und Genom. Während die Nutrigenetik sich mit dem Einfluss des individuellen genetischen Erbes (Polymorphismus, Variabilität der Anzahl von Kopien oder Sequenzen mit variabler Kopienzahl, sog. CNVs) auf die individuelle Reaktion hinsichtlich bestimmter Nahrungsstoffe beschäftigt (oranjer Pfeil), untersucht die Nutrigenomik sämtliche direkten und indirekten Einflüsse der Nahrung auf das Genom (blaue Pfeile) [3, 14]. Die Nahrung beeinflusst je nach Zusammensetzung und Veränderung im Laufe ihrer Verarbeitung das Genom; sie kann sowohl die Struktur (Mutationen, Läsionen), die Aktivität der Transkriptionsvorgänge über epigenetische Veränderungen beeinflussen als auch im Sinne eines Signals zur Aktivierung oder Inaktivierung von Genen einwirken [6]. Die Nutrigenomik greift auf Spitzentechnologie aus dem Fachgebiet der Genomik zurück, um «alimentäre Signaturen» zu identifizieren und zu charakterisieren [2]. SNPs: Single Nucleotide Polymorphism; CNVs: Copy-Number Variants; Vit.: Vitamin, HPLC: High Performance Liquid Chromatography; GC: Gas Chromatography; MS, Mass Spectrometry; 2D-Gel Electrophoresis: Two-dimensional Gel Electrophoresis; NMR: Nuclear Magnetic Resonance; RT-qPCR: (quantitative) Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction.

Weise, wie ein bestimmtes Individuum auf bestimmte Nahrungsstoffe reagiert und wie es sich hierin von anderen Individuen unterscheidet, welches die genetischen Grundlagen für solche Unterschiede sind und wie das die Prädisposition für bestimmte Krankheiten beeinflusst. Die Nutrigenomik untersucht die Interaktion zwischen bestimmten Komponenten unserer Nahrung und dem Genom als Ganzem (Erhaltung oder Veränderung seiner Integrität, epigenetische Veränderungen, Modulation der Genexpression), sowie die daraus entstehenden metabolischen Veränderungen mit den entsprechenden Einflüssen auf die Gesundheit. Konkret bedeutet Nutrigenomik die Anwendung von Methoden aus der Genomik zur Erforschung von «alimentären Signaturen», welche die Wirkung von Nahrungsstoffen auf die für das metabolische Gleichgewicht massgebenden Gene anzeigen.

Die Bestandteile der Nahrung können auf verschiedenen Ebenen Einfluss ausüben. Zunächst einmal wirken sie als Signalstoffe, welche bestimmte Faktoren und Kofaktoren aktivieren, die bei der Genregulation eine Rolle spielen. So beeinflussen bestimmte Nahrungsbestandteile wie Fettsäuren, Vitamine oder Spurenelemente die Genexpression, ohne deren Struktur zu verändern [4]. Andere Bestandteile wie Folat, Cholin, Vitamin B₁₂, B₂ und B₆ können epigenetische Veränderungen hervorrufen, welche den DNS-Code selbst nicht modifizieren, aber die Zugänglichkeit der DNS für Transkriptionsfaktoren beeinflussen. Zwar sind diese epigenetischen Vorgänge (DNS-Methylierung, Methylierung und Acetylierung der Histone) im Allgemeinen reversibel, sie können aber mitunter so stabil sein, dass sie von einer Generation zur nächsten übertragen werden [5]. Schliesslich kann eine Über- oder Unterversorgung mit bestimmten Stoffen wie z.B. Vitaminen mutagen wirken und Schäden an der DNS hervorrufen (Verkürzung der Telomere oder Brüche in den DNS-Fäden) [6]. Überdies ist auch bekannt, dass bestimmte Spurenelemente wie Selen die Zuverlässigkeit der DNS-Replikation verbessern und die Resistenz gegenüber Oxidationsstress erhöhen [7, 8].

Massgeschneiderte Ernährung, präventive und kurative Massnahmen: Wo soll man beginnen?

Die Nutrigenomik eröffnet in der Gesundheit sowohl präventive wie auch therapeutische Möglichkeiten. Diätetische Ratschläge oder Vorschriften sollen in erster Linie die Gesundheit erhalten oder Frühstadien von Erkrankungen so beeinflussen, dass sich gar keine Symptome entwickeln oder sich deren Weiterentwicklung verzögert. Der Stoffwechsel soll möglichst wieder zum natürlichen Gleichgewicht zurückgeführt

werden. Idealerweise sollte sich jede präventive Intervention auf die Analyse anerkannter spezifischer biologischer Marker stützen, dank denen sich sehr frühe Stadien metabolischer Fehlregulation feststellen lassen. Anerkanntes Ziel der Nutrigenomik ist die Entwicklung geeigneter Methoden, mit denen sich diskrete Veränderungen feststellen, zu einem Gesamtbild zusammenfügen und interpretieren lassen. Dadurch sollen der gute Gesundheitszustand klar definiert und Frühveränderungen festgestellt werden, bevor Krankheitssymptome manifest werden [9].

So wie bei Hypercholesterinämie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen lipidsenkende Medikamente eingesetzt werden, kann zur Behandlung von monogenen oder polygenen, durch die Ernährung beeinflussten Fehlregulationen auch eine entsprechende Diät von Nutzen sein. In dieser kurativen Situation nähern sich Nutrigenomik und Pharmakogenomik, Wissenschaft über die Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Genom, einander an, mit dem Unterschied allerdings, dass die Nutrigenomik mit einer enormen Komplexität und riesigen Anzahl von Stoffen in der Nahrung und demzufolge auch einer grossen Bandbreite von Einflüssen zu tun hat [10]. Die Komplexität der Nahrungsmittel führt zu einer breiten Palette unterschiedlicher Reaktionen, Ausdruck unterschiedlichster Stoffgemische, die sich in ihrer Wirkung gegenseitig konkurrenzieren oder verstärken können. Es sei hier auch erwähnt, dass die Prozesse beim Kochen oder bei der industriellen Verarbeitung der Nahrungsmittel diese Parameter stark verändern können.

Ähnlich wie die Pharmakogenomik bei jedem Patienten eine seinem individuellen genetischen Erbgut angepasste Pharmakotherapie anstrebt und dadurch versucht, die Behandlung für den Patienten weniger belastend und kostengünstiger zu gestalten, mündet die Nutrigenomik in das Konzept einer individuell angepassten Ernährung [11]. In wenigen Jahren sollte es dank dem Einsatz der modernen Methoden der Genomik wie Sequenzierung, Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik und Bioinformatik aller Wahrscheinlichkeit nach möglich sein, je nach individuellem Genotyp, Alter, Geschlecht physischer Aktivität und Beruf für jeden Patienten massgeschneiderte Diätempfehlungen zu erarbeiten, was generell zu einer besseren Gesundheit beitragen dürfte [12].

Nutrigenomik im Dienste von Public Health?

Die Nutrigenomik ist in voller Entwicklung. Für eine breite Anwendung braucht es verbesserte Techniken, mit denen man die qualitative und quantitative Komplexität der Nahrungszusam-

mensetzung in den Griff bekommen kann, sowie eine geeignete Computersoftware zur Bearbeitung und Analyse der gewonnenen Daten [13]. Um die Nutrigenomik im Rahmen von «Public Health»-Programmen zur Gesundheitsförderung und Verbesserung des Zugangs zu Gesundheitsdienstleistungen konkret einsetzen zu können, sind bevölkerungsbezogene Studien nötig. Das bringt spezifische Herausforderungen mit sich, wie die korrekte Durchführung solcher Studien und die Sammlung der nötigen Flüssigkeits- und Gewebeprobe für die Datenerhebung. Die nächsten Ziele der Forschung in der Nutrigenomik sind allerdings noch etwas bescheidener. Es geht in erster Linie darum, neue Interaktionen zwischen Genom und Nahrung nachzuweisen, bestimmte Subpopulationen mit Genotypen, die zu bestimmten Erkrankungen prädisponieren, zu identifizieren, neue biologische Marker zu charakterisieren, mit denen sich Gesundheit wie auch das Vorliegen von Frühstadien bestimmter Erkrankungen nachweisen lässt, sowie neue Tests zu definieren und standardisieren, mit deren Hilfe sich die Diagnosen bewerten lassen.

Gerade die individualisierte Strategie einer massgeschneiderten Ernährung sollte – wenn das Konzept genügend weite Verbreitung findet – dazu beitragen, die Volksgesundheit als Ganzes zu verbessern. Definiert man bestimmte Subgruppen der Bevölkerung mit erhöhtem Erkrankungsrisiko und richtet man entsprechende Ernährungsempfehlungen auf deren spezifische Risikosituation aus, wird das zweifellos unschätzbaren Gewinn an Lebensqualität, Wohlbefinden, körperlicher und psychischer Leistungsfähigkeit und Krankheitsverhütung bringen, vor allem mit zunehmendem Alter. Grosse Vorteile darf man sich selbstverständlich in der Prävention von Stoffwechselerkrankungen, chronischen entzündlichen Erkrankungen, chronischen Hautkrankheiten wie z.B. Psoriasis erhoffen. Aber auch im Bereich der degenerativen Erkrankungen kann man einen Nutzen erwarten.

Wir danken Liliane Michalik und Roger Darioli für ihre wertvollen Kommentare.

Literatur

- 1 Eaton SB. The ancestral human diet: what was it and should it be a paradigm for contemporary nutrition? *Proc Nutr Soc.* 2006;65(1):1–6.
- 2 Rist MJ, Wenzel U, Daniel H. Nutrition and food science genomic. *Trends Biotechnol.* 2006;24(4):172–8.
- 3 Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J.* 2005;19(12):1602–16.
- 4 Bunger M, Hooiveld GJ, Kersten S, Muller M. Exploration of PPAR functions by microarray technology – a paradigm for nutrigenomics. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1771(8):1046–64.
- 5 Kauwell GP. Epigenetics: what it is and how it can affect dietetics practice. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(6):1056–9.
- 6 Bull C, Fenech M. Genome-health nutrigenomics and nutrigenetics: nutritional requirements or “nutriomes” for chromosomal stability and telomere maintenance at the individual level. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(2):146–56.
- 7 Kauwell GP. Emerging concepts in nutrigenomics: a preview of what is to come. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(1):75–87.
- 8 Davis CD, Milner J. Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention. *Mutat Res.* 2004;551(1-2):51–64.
- 9 van Ommen B. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. *Nutrition.* 2004;20(1):4–8.
- 10 Ghosh D, Skinner MA, Laing WA. Pharmacogenomics and nutrigenomics: synergies and differences. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(5):567–74.
- 11 Joost HG, et al. Personalised nutrition: status and perspectives. *Br J Nutr.* 2007;98(1):26–31.
- 12 Subbiah MT. Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine. *Transl Res.* 2007;149(2):55–61.
- 13 Kitano H. Computational systems biology. *Nature.* 2002;420(6912):206–10.
- 14 Corella D, Ordovas JM. Single nucleotide polymorphisms that influence lipid metabolism: Interaction with Dietary Factors. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:341–90.

Korrespondenz:
Prof. Walter Wahli
Centre Intégréatif
de Génomique (CIG)
Université de Lausanne
CH-1015 Lausanne
walter.wahli@unil.ch