

**Im Blickpunkt: Personalisierte Ernährung - wie nah ist die Zukunft?**

*Journal für Ernährungsmedizin 2011; 13 (3), 6-9*

**Homepage:**

**[www.aerzteverlagshaus.at](http://www.aerzteverlagshaus.at)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

MIT NACHRICHTEN DER



**For personal use only.**

**Not to be reproduced without permission of Verlagshaus der Ärzte GmbH.**

# **Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis**

## **Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**







## TEIL 1

### MODERNE ERNÄHRUNGSFORSCHUNG

# PERSONALISIERTE ERNÄHRUNG –

## WIE NAH IST DIE ZUKUNFT?

**Ratschläge zum gesunden Lebensstil und zu adäquater Ernährung können bislang nur pauschalisiert gegeben werden, allenfalls spezialisiert für bestimmte Zielgruppen wie Kinder, Sportler, Senioren. Ziel einer personalisierten Ernährung wäre dagegen, für jeden Einzelnen individuelle Ernährungsempfehlungen und ggf. Produkte auf der Basis seiner Genetik und der Ausprägung des Phänotyps auszusprechen, die seiner Gesundheit dienen und seinem individuellen Erkrankungsrisiko gezielt entgegenwirken. Woher kommen aber die Informationen, auf die solche Empfehlungen gründen könnten? Wie treffsicher können diese sein? Und: Wie genau wollen wir das alles wirklich wissen?**

Hannelore Daniel, Ulla Klein

**E**mpirisch belegt wirken sich Effekte der Ernährung auf die Gesundheit bei verschiedenen Individuen recht unterschiedlich aus. Nicht jeder, der sich fettreich ernährt, bekommt Probleme mit erhöhten Blutfettwerten und nicht jeder, der an Kochsalz spart, kann damit seinen Blutdruck senken. Inwieweit dafür genetische Prädispositionen verantwortlich sind, ist zur Zeit Gegenstand intensiver Forschungsanstrengungen. Um dem komplexen Zusammenspiel von Erbanlagen und Ernährung auf die Spur zu kommen, werden verschiedene molekulardiagnostische Methoden angewendet. Diesem Ziel widmen sich auch die Nutrigenetik und die Nutrigenomik. Sie versuchen, mit einem breiten Spektrum von Methoden Individuen auf der Ebene ihres Genoms und ihres Stoffwechselzustands umfassend zu beschreiben und kausale Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp herzustellen.

### NUTRIGENETIK

Die Nutrigenetik analysiert die Varianz des Genoms. Sie erfasst die genetische Heterogenität der menschlichen Spe-

zies und beschreibt SNP's oder Haplotypen in stoffwechselrelevanten Genen, die mit Risiken für bestimmten ernährungs(mit)bedingte Erkrankungen assoziiert werden können. SNPs (single nucleotide polymorphisms) sind „erfolgreiche“ Punktmutationen, die sich im Genpool einer Population erhalten haben. Als Haplotyp wird eine Variante einer Nukleotidsequenz auf ein und demselben Chromosom im Genom eines diploiden Individuums bezeichnet. Zur Identifizierung von SNPs werden meist Zellen der Mundschleimhaut oder zirkulierende Blutzellen, die PBMC (peripheral blood mononuclear cells), genotypisiert. Gegenwärtig stehen DNA-Chips mit Microarrays zur Bestimmung von bis zu 10 Millionen SNPs gleichzeitig zur Verfügung, aber es werden zunehmend noch leistungsfähigere Sequenzierungstechniken und -geräte des „next generation sequencing“ entwickelt, wie sie für den erforderlichen hohen Durchsatz notwendig sind. In naher Zukunft wird also die vollständige Sequenzierung eines menschlichen Genoms bezahlbare Routine

geworden sein. Die biomedizinische und epidemiologische Forschung versucht, in Genom-weiten Assoziationsstudien (GWAS) Genvarianten aufzufinden, die zu einem erhöhten Risiko für Erkrankungen wie z. B. Adipositas, Diabetes Typ 2, Hypertonie, Arteriosklerose oder Tumorerkrankungen führen (Krebs, 2009). Für Adipositas sind inzwischen eine Reihe von Kandidatengenen mit SNP's gefunden worden (u. a. Melanocortin-4, Rezeptor und FTO „fat mass and obesity associated“).

Auch für Diabetes Typ 2 sind etwa 40 Kandidatengene identifiziert, die auf der Grundlage ihrer bekannten oder angenommenen biologischen Funktion einen engen Bezug zur  $\beta$ -Zelle als Ort der Insulinsekretion aufweisen. Jedes einzelne dieser Kandidatengene erhöht das Erkrankungsrisiko zwar nur um wenige Prozent, ein gemeinsames Auftreten der vorgefundenen Varianten dieser Gene in einem Individuen kann allerdings recht verlässlich z. B. mit dem Nüchternblutzuckerspiegel in Bezug gesetzt werden. Die stärkste Assoziation zum Auftreten des Diabetes Typ 2 besitzt das Gen TCF7L2, das im Vergleich zum normalen CC-Genotyp das Erkrankungsrisiko im TT-Genotyp um 35 % erhöht (Tong et al. 2009). Das von TCF7L2 kodierte Protein ist im sog. Wnt-Weg der Signaltransduktion der  $\beta$ -Zelle von Bedeutung. Genetische Varianzen, die mit dem Risiko für Dickdarmkarzinome assoziiert sind, lassen sich vor allem für Proteine im Fremdstoffmetabolismus und der Detoxifizierung (u. a. Glutathion-S-Transferasen, N-Acetyltransferasen) zuordnen. Auch im Vitaminstoffwechsel sind SNP's umfangreiche kartiert und in ihrer Bedeutung charakterisiert worden. Dies trifft besonders für die Folsäure und die Methylenhydrofolatreduktase (MTHFR) zu, die bei der Remethylierung von Homocystein zu Methionin eine wichtige Rolle spielt. Bei ca. 10 % der Bevölkerung ist in diesem Enzym ein prominenter C677T (Ala-Val) Polymorphismus aufzufinden, der mit einer verminderten Aktivität des Enzyms verbunden ist und offensichtlich das Risiko für diverse Karzinome, kardiovaskuläre Erkrankungen oder auch Demenz zu erhöhen scheint (Miyaki 2010).

Weitere gut charakterisierte Beispiele sind u. a. genetische Varianten, die zu einem Verlust der Lactaseaktivität im Darm und damit zur Lactoseunverträglichkeit beitragen

oder auch Apolipoprotein E-Isoformen, die kardiovaskuläre Risiken aber auch das Alzheimer-Erkrankungsrisiko maßgeblich mit bestimmen.

## NUTRIGENOMIK

Im Gegensatz zur Nutrigenetik beschäftigt sich die Nutrigenomik mit den Genprodukten, d.h., den mRNA-Protein- oder Metabolitspiegeln. Ihre Methoden umfassen alle molekularen Ebenen von der Kontrolle der Genexpression bis zum Stoffwechselgeschehen des gesamten Organismus in seiner phänotypischen Ausprägung (Kusmann et al., 2008). Dabei analysiert die „Transkriptomik“ die mRNA-Spiegel für alle oder ausgewählte Gene, die „Proteomik“ untersucht die Gesamtheit der Proteine als Komplement des Transkriptoms und die „Metabolomik“ erfasst und quantifiziert schließlich Metabolite verschiedenster Substanzklassen in den Stoffwechselketten (Abb. 1).

Mit den „omik“-Techniken können also molekulare Profile erstellt werden, die für das jeweilige Individuum und seinen momentanen Stoffwechselzustand typisch sind. Diese Techniken generieren sehr große Datensätze, die mittels statistischer und bioinformatischer Methoden ausgewertet werden müssen und zur Interpretation der erhaltenen Befunde auf umfangreiche Datenbanken zurückgreifen. Umfangreiche Studien erheben so die Profile bei Menschen mit bestimmten Krankheitszuständen, um die charakteristischen Unterschiede zu Gesunden herauszuarbeiten. Ernährungsstudien nutzen dieselben Methoden, um Profiländerungen nach Aufnahme bestimmter Nährstoffe und/oder bestimmten Diätregimen zu erfassen. Lassen sich charakteristische „Biomarker“ im Profil belegbar mit bestimmten Erkrankungen in Verbindung bringen, so gilt umgekehrt ihr Auftreten als Anzeichen eines Krankheitsrisikos. Dies erlaubt also eine Vorhersagbarkeit aufgrund statistischer Wahrscheinlichkeiten.

Im Unterschied zu deterministischen Untersuchungsstrategien werden hier nicht Ursache und Wirkung kausal verknüpft, sondern nur Assoziationen bzw. Korrelationen zwischen dem Auftreten eines Markers und einem Stoffwechselzustand statistisch gesichert; die physiologische Funktion des Markers steht zunächst zurück.

## TRANSKRIPTOMIK

Studien zur Wirkung ausgewählter Nahrungsinhaltsstoffe auf das Transkriptom von Zellen oder Organen (vor allem in Zellkulturen oder Modellorganismen) umfassen Effekte von Fettsäuren, Folsäure, Olivenöl, Vitamin E oder bestimmter Supplemente. Auch in gesunden Personen oder Risikopatienten für Prostata- oder Brustkrebs, Patienten mit Übergewicht, Diabetes oder metabolischem Syndrom wurden Veränderungen im Transkriptom in Gewebebiopsien oder in zirkulierende Blutzellen (PBMC) untersucht (Wittwer et al. 2011). Transkriptom-Profilierungen nutzen vor allem moderne High Density Oligonucleotid Microarrays, mit denen sich alle zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Zelle oder Organ vorliegenden mRNA-Spezies erfassen lassen und mit denen parallel mehrere Tausend Einzelnachweise durchgeführt werden können. Da

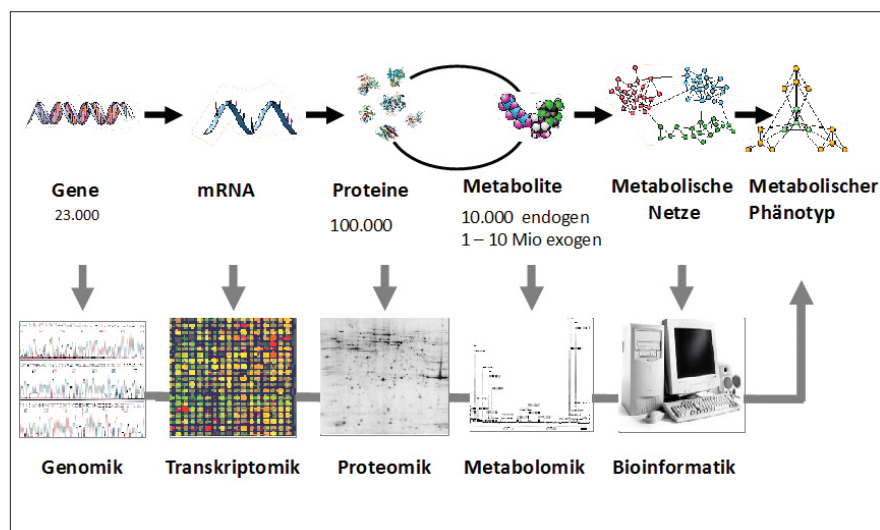


Abbildung 1: Die Ebenen der „-omik“-Techniken



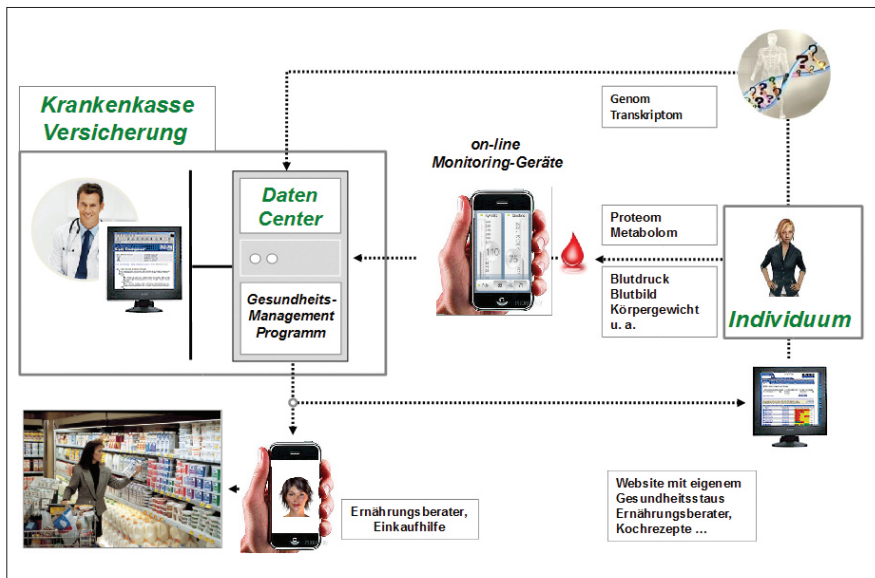


Abbildung 2: Personalisierte Ernährung in der Zukunft

zur Analyse geeignete Zellen aus Organproben nur durch invasive Methoden zu gewinnen sind, werden auch hier häufiger PBMC eingesetzt. Diese Blutzellen erreichen unterschiedliche Körperkompartimente, müssen auf verschiedene Störungen der Homöostase reagieren und besitzen somit den Charakter von „Reporterzellen“ für den jeweiligen Stoffwechselzustand. Wenn auch inter-individuelle Unterschiede im Transkriptom sehr hoch sind, so schwankt es bei einem einzelnen Individuum nur wenig. Deshalb eignet sich das Transkriptom besonders zum Studium individueller nahrungsinduzierter Effekte oder auch krankheitsspezifischen Veränderungen.

### PROTEOMIK

Proteomanalysen haben derzeit noch den Charakter von Pilotstudien. Sie zielen meist auf das Verständnis der physiologischen Antwort einzelner Nahrungskomponenten bei gesunden Personen oder suchen neue Biomarker für spezifische pathologische Stoffwechselzustände (Wittwer et al., 2011). Sie werden auch schon in der klinischen Diagnostik, insbesondere in der Tumordiagnostik, eingesetzt (Poschmann et al. 2009). Die gleichzeitige Analyse einer großen Anzahl unterschiedlicher Proteine stellt in der Proteomik hohe Anforderungen an Auflösung und Empfindlichkeit der eingesetzten Methoden. Klassischerweise werden nach Auftrennung der Proteine in einer zwei-dimensionalen Elektrophorese solche Proteinspots isoliert, die im Profilvergleich signifikante Veränderungen in der Proteindichte zeigen. Sie werden dann einer tryptischen Verdauung unterzogen

und die Peptid-Bruchstücke über Massenspektrometrie (MALDI-TOF-MS, „matrix associated laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry“) analysiert. Aus dem resultierenden Massenspektrogramm werden über Algorithmen bekannte Proteine in Proteindatenbanken gesucht und nach einer Art virtueller Trypsin-Verdauung werden deren Peptidmassenfragmente mit den tatsächlich gefundenen Peptidmassen verglichen, um die veränderten Proteine zu identifizieren. Als Untersuchungsmaterial zur Proteomik bieten sich wieder die zirkulierenden Blutzellen (PBMC) oder aber verschiedene Körperflüssigkeiten an wie das Blutplasma oder Urin, Speichel, Tränen, Samenflüssigkeit, Gelenkflüssigkeit oder Gehirnliquor. Blutplasma ist leicht und in ausreichender Menge von einem Mensch zu erhalten. Problematisch für die Analyse des Blutes ist jedoch, dass die Proteine im Blutplasma in sehr unterschiedlichen Mengen vorhanden sind, von 45 mg/ml für Serumalbumin bis zu 0,005 mg/ml für  $\alpha$ -Fetoprotein. Außerdem werden 99 % des Proteingehalts von nur 20 verschiedenen Proteinen bestimmt, die die eigentlich interessanten Proteine überdecken. Im Blutplasma wurden inzwischen nahezu 2500 einzelne Genprodukte und 4900 Proteineinheiten identifiziert, Isoformen mitgezählt (Rist & Daniel 2008). Darunter finden sich 360 klassische Plasmaproteine, d.h., vor allem solche, die der Leber entstammen, und etwa 350 Proteine, die sich dem Kreislaufsystem zuordnen lassen. Über 100 der nachweisbaren Proteine bzw. Peptide stehen als Cytokine, Adhäsionsmoleküle oder Chemokine in enger Beziehung zu Entzündungsprozessen.

Viele andere regulierende extrazelluläre Botenstoffe wie Hormone, Wachstumsfaktoren oder Adipokine etc. lassen sich erst nach Anwendung spezieller Vorfraktionierungstechniken analysieren.

### METABOLOMIK

Metabolom-Analysen erfassen die Nährstoffe und Metabolite in einer biologischen Probe. D.h., Moleküle unterschiedlichster Klassen wie organische Säuren, Lipide oder Kohlenhydrate werden identifiziert und quantifiziert. Die chemische Heterogenität dieser Substanzen stellt besondere Anforderungen an die Analyseverfahren. Dazu kommt, dass die Anzahl dieser Metabolite noch unbekannt ist. Man vermutet ca. 10.000 endogen gebildete Substanzen und zusätzlich 100 bis 1000mal mehr exogene Stoffe, die über die Nahrung zugeführt werden. Das menschliche Metabolom wäre also im Vergleich zu ca. 23.000 Genen des Humangenoms oder geschätzten daraus resultierenden 100.000 Proteinen des Humanproteoms noch um eine Zehnerpotenz größer. Metabolome (Metabolitprofile) werden häufig aus dem Blutplasma oder Urin erstellt, obwohl sich auch andere Körperflüssigkeiten wie Speichel oder Tränenflüssigkeit dazu eignen. Die Aussagekraft der einzelnen Flüssigkeiten ist sehr unterschiedlich und hat jeweils andere Vor- und Nachteile. Im Blutplasma z. B. bestimmen Stoffe aus körpereigener Biosynthese und metabolischem Umsatz das Muster stärker als die exogenen Stoffe aus der aufgenommenen Nahrung. Blutplasma eignet sich daher insbesondere für die Analyse von Langzeiteffekten endogen gebildeter Metabolite. Erfassung und Anwendung von Metabolomen werden genauer in Teil 2 vorgestellt.

### ANGEWANDTE PERSONALISIERTE ERNÄHRUNG

Die in Nutrigenetik und Nutrigenomik erfassten biologischen Daten liefern also vor allem Signaturen und Biomarker, die zur Beurteilung des Gesundheitszustandes bzw. von Krankheitsrisiken dienen sollen. Bei Kenntnis einer bestimmten genetischen Prädisposition und durch Biomarker-Analyse könnte somit zu einer darauf abgestimmten Ernährungsweise geraten werden bzw. für eine Person bei entsprechender familiären Dispositionen gezielt festgestellt werden, ob präventiv eine Ernährungsumstellung notwendig und sinnvoll ist. Im Weiteren könnte dann über die nutrigenomischen Profile kontinuierlich der Erfolg von diätetischen Maßnahmen oder Lebensstil-Interventionen verfolgt werden.

Für eine sorgfältige Beurteilung mit anschließend individualisierter Empfehlung sind außerdem die klassischen körperlichen Parameter wie Größe, Gewicht und Taillenumfang und vitale Körperfunktionen wie der Blutdruck und die Blutwerte von Blutglukose, Cholesterol oder Hormonen sowie Messungen der persönlichen Fitness oder auch Einflüsse durch die Einnahme von Medikamenten einzubeziehen. Neben der Erfassung von nutrigenetischen und nutrigenomischen Profilen müssten alle diese Daten kontinuierlich in einer Art Gesundheits-Monitoring erfasst und ausgewertet werden. Mobile Geräte, die eine umfassende Analyse einer Vielzahl biologischer Parameter über einen „Laborchip“ aus nur einem kleinen Blutstropfen ermöglichen, sind in Entwicklung und scheinen realisierbar. Schon heute

## ZUSAMMENFASSUNG

Personalisierte Ernährungsempfehlungen auf der Basis des Genoms und des Phänotyps könnten individuellen Erkrankungsrisiken entgegenwirken. Die **Nutrigenetik** identifiziert Genpolymorphismen und versucht, sie bestimmten Krankheitsszenarien zuzuordnen. Die **Nutrigenomik** sammelt Profile der mRNA, die „Transkriptome“, der Proteine, die „Proteome“, und der Metabolite, die „Metabolome“, von bestimmten Zellen, Organen oder Körperflüssigkeiten zu bestimmten Krankheiten oder Ernährungszuständen und sucht nach charakterisierenden Unterschieden. Lassen sich solche „Biomarker“ finden, so könnten sie in Zukunft der Abschätzung des Krankheitsrisikos dienen. Analytischen Techniken, die einen hohen Probendurchsatz in bezahlbarer Routine ermöglichen müssen, sind in Entwicklung; nutrigenomische Studien haben jedoch meist noch Pilotcharakter; Ernährungsempfehlungen aufgrund statistischer Wahrscheinlichkeiten, die aus großen Kohorten abgeleitet sind, sind auch nur scheinbar individuell; und zudem ist die präventive Wirkung von Ernährungsempfehlungen für Personen mit gleichartigem genetischem Profil noch nicht belegt. Dennoch ist eine Zukunft vorstellbar geworden, in der über ein umfassendes persönliches Gesundheitsmonitoring die individuellen Risiken ermittelt und in entsprechende personalisierte Ernährungsempfehlungen übersetzt werden. Schon jetzt stellt sich aber das ethische Problem, wie mit diesen persönlichen und sensiblen Daten umzugehen ist.

steht eine Vielzahl analytischer Geräte zur Verfügung, ihre Miniaturisierung und die drahtlose telemetrische Erfassung ihrer Messdaten z. B. on-line über Smartphones ist nur noch ein kleiner Schritt. Damit ist der Weg für die Übermittlung aller relevanten Körperfunktionen an einen Service-Provider und ihre Einspeisung in Datenbanken geebnet (Abb. 2). Die Auswertung der Daten kann durch künstliche neuronale Netze erfolgen, die aufgrund der Fülle der Messdaten bestimmte Stoffwechselszenarien generieren und Risikoabschätzungen vornehmen können, die dann in individualisierte Ernährungsempfehlungen übersetzt werden. Reale Ernährungsberater oder ihre „Avatare“ formulierten daraus Empfehlungen zum Verzehr bestimmter Lebensmittel, lieferten on-line persönliche Einkaufshilfen, Kochrezepte und Anleitungen zur geeigneten Zubereitung, alles unter Berücksichtigung persönlicher Vorlieben und Gewohnheiten – ein zukünftiger Markt für unendlich viele „Apps“.

Auch wenn dies alles technisch machbar sein sollte, so sei nicht vergessen, dass hier auf dem Boden einer abgeleiteten statistisch gesicherten Wahrscheinlichkeit nur scheinbar individualisierte Ernährungsempfehlungen formuliert werden können. Statistische Risiken, die aus großen Kohorten und retrospektiv abgeleitet worden sind, können nicht a priori auf das Individuum übertragen werden. Dessen ungeachtet wird allerdings derzeit schon heute kommerziell eine „individualisierte Supplementzufuhr“ angeboten, d.h. auf der Grundlage der Genotypisierung z. B. die Zufuhr von „personalisierten“ Vitamingemischen angeboten. Festzuhalten ist weiterhin, dass es bisher keine einzige Studie gibt, die prospektiv eine präventive oder kurierende Wirksamkeit von Ernährungsempfehlungen für Personen mit gleichartigem genetischem Risikoprofil belegt. Leider sind Untersuchungen zur Bestätigung dieser neuen methodischen Ansätze aufwändig und teuer, weil sie neben adäquaten Biomarkern Studien mit großen Probandenzahlen und langen Beobachtungszeiträumen erfordern. Andererseits könnte sich die Ernährungsforschung mit solchen Erkenntnissen in der „genetischen Epoche“ auszeichnen.

Zum Schluss bleibt noch die problematische Frage, welchen Verwendungen die so ermittelten persönlichen Messdaten außerdem zugeführt werden könnten. Wie ist z. B. mit der genetischen Information aus einer kommerziellen oder auch akademisch gewonnenen Genotyp-

isierung umzugehen? Möchte man wirklich wissen, dass man ein Risiko-Gen für eine Erkrankung wie z. B. Alzheimer trägt, für die es bisher keine Therapie gibt? Werden gar Krankenkassen oder Lebensversicherungen in Zukunft nach solchen persönlichen Profilen fragen und ihre Beiträge dem eingeschätzten Erkrankungsrisiko entsprechend bemessen? Könnten diese Institutionen die Möglichkeit eines umfassenden individuellen Gesundheits-Monitorings dazu einsetzen, die Beiträge nur bei Nachweis eines gesundheitsförderlichen Lebensstils zu ermäßigen? Wir werden entscheiden müssen, wie mit solchen persönlichen Gesundheitsdaten ethisch verantwortungsvoll umzugehen ist.

Hannelore Daniel, Ulla Klein  
Lehrstuhl für Ernährungsphysiologie,  
Technische Universität München,  
Gregor-Mendel-Str. 2,  
D-85350 Freising-Weihenstephan;  
Tel. +49-8161-713400; nutrition@tum.de

## REFERENZEN

- Krebs J R (2009) The gourmet ape: evolution and human food preference. *Am J Clin Nutr* 90 (suppl): 707S-711S.
- Kusmann M, Rezzi S and Daniel H (2008) Profiling techniques in nutrition and health research. *Current Opinion in Biotechnology* 19: 83-99.
- Miyaki K (2010) Genetic polymorphisms in homocysteine metabolism and response to folate intake: A comprehensive strategy to elucidate useful genetic information. *J Epidemiol* 20: 266-270.
- Poschmann G et al. (2009) Identification of proteomic differences between squamous cell carcinoma of the lung and bronchial epithelium. *Mol Cell Proteomics* 8: 1105-1116.
- Rist M & Daniel H (2008) 2. Exploring the Proteome for Markers of Health. In „Personalized Nutrition. Principles and Applications.“ (Kok F, Bouwman L and Desiere F, eds.) CRC Press, Boca Raton, London New York, pp. 13-22.
- Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H and Zhang B. (2009) Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large human genome epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 10: 15.
- Wittwer J, Rubio-Aliaga I, Hoeft B, Bendik I, Weber P and Daniel H (2011). Nutrigenomics in human intervention studies: current status, lessons learned and future perspectives. *Mol Nutr Food Res*. 55: 341-358.