



- ▶ **Zusammenfassung** Nutrigenomik und Nutrigenetik untersuchen die Wechselwirkung zwischen Nahrungsbestandteilen und unserem Genom. Die Wechselwirkung erfolgt über die Modulation von Signalkaskaden, die die Expression von Genen modulieren. Nutrigenomik untersucht diese Effekte genomweit. Nutrigenetik beschreibt dagegen den Einfluss der interindividuellen genetischen Varianz auf den Umgang mit der Nahrung und die Verstoffwechslung der Nahrungsbestandteile. Dieses Kapitel untersucht, wie Nutrigenomik und Nutrigenetik auf jeweils eigene Weise dazu beitragen können, maßgeschneiderte, personalisierte Ernährungsempfehlungen zu etablieren.

Als Alkaptonurie (AKU) wird eine seltene Erkrankung bezeichnet, die auf einen Defekt im Stoffwechsel der Aminosäure Tyrosin zurückgeht. Tyrosin wird dabei nicht vollständig abgebaut, und es kommt zur Akkumulation des Intermediats Homogentisinsäure, mit Ablagerungen in Gelenken und anderen Geweben (Abb. 1.1). Diese Ablagerungen können zur Schädigung der Gewebe führen und sehr schmerzhaft werden. Große Mengen der Homogentisinsäure bzw. ihrer deprotonierten Form, des Homogentisats, werden im Urin ausgeschieden. Durch die hohen Homogentisatkonzentrationen färbt sich der Urin in Gegenwart von Sauerstoff braun, insbesondere unter alkalischen Bedingungen. Diese Urinfärbung hat früh dazu geführt, dass man sich für das Phänomen interessiert hat. So wurde bereits im 19. Jahrhundert die Homogentisinsäure als die für die Urinfärbung verantwortliche Substanz identifiziert. Auch ein Zusammenhang mit dem Tyrosinstoffwechsel wurde bereits vermutet, als man 1902 in einer ausführlichen Beschreibung bekannter Fälle von AKU¹ zu dem Schluss kam, dass es sich bei der

¹Garrod, A.E. (1902). The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *The Lancet* 160, 1616–1620.

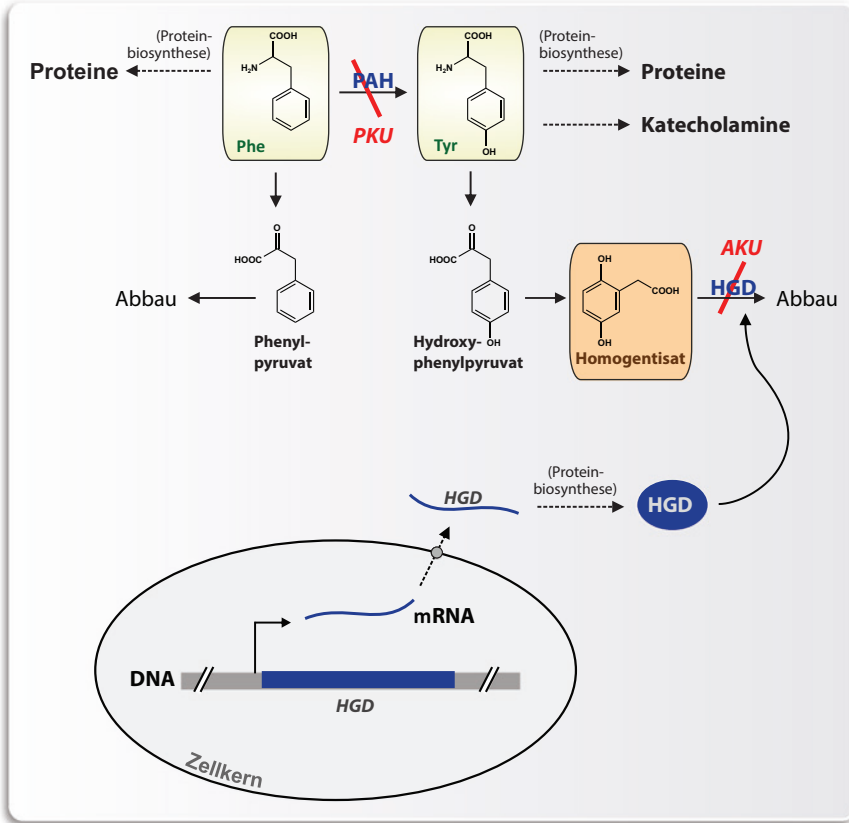


Abb. 1.1 AKU und PKU als monogenetische Erkrankungen. Bei der AKU führt eine Defizienz der HGD zur Akkumulation von Homogentisinsäure. Bei der PKU fällt die von der PAH katalysierte Hydroxylierung von Phenylalanin (Phe) zu Tyrosin (Tyr) aus. In der Konsequenz akkumulieren Phe und seine Abbauprodukte

Ursache um einen alternativen Verlauf des Stoffwechsels handle.² AKU sei dabei nur ein extremes, gut erkennbares und leicht diagnostizierbares Beispiel. Auch im Kleinsten, also auch im nicht so leicht erkennbaren und diagnostizierbaren Bereich, gebe es je nach Individuum unterschiedliche Verläufe chemischer Prozesse.

Was damit zu Beginn des 20. Jahrhunderts – lange vor Identifikation der DNA als Trägerin der Erbinformation – formuliert wurde, ist im Grunde noch heute gültig und wird auch im Hinblick auf die Ernährung schon durch einen Blick in unseren Bekanntenkreis offensichtlich. **Menschen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Stoffwechsels voneinander.** Bei der Ernährung reicht das von simplen

² „alkaptonuria is not the manifestation of a disease but is rather of the nature of an alternative course of metabolism (...)“.

Nahrungspräferenzen über Unverträglichkeiten bis zu Unterschieden in der Verwertung der konsumierten Lebensmittel.

Der bei der AKU vorliegende Stoffwechseldefekt wurde Ende der 1950er-Jahre auf einen Defekt des Enzyms Homogentisat-Dioxygenase (HGD) zurückgeführt, und 1996 wurde eine Mutation des *HGD*-Gens als Ursache einer AKU identifiziert. Die „chemische Individualität“ wurde damit letztlich auf eine genetische Basis gestellt. Heißt das nun umgekehrt, dass man von der Analyse der genetischen Information Rückschlüsse auf die „chemische Individualität“, also auf den individuellen Stoffwechsel, ziehen kann? Bedeutet das, dass man aus der genetischen Information folgern kann, wie es sich mit der Verträglichkeit und Verstoffwechslung von Lebensmitteln verhält? Ist es ausreichend, unser Genom zu analysieren, um konkrete Information darüber zu erhalten, wie man sich ernähren muss, um gesund zu bleiben oder zu werden?

Die Frage impliziert bereits zwei Grundannahmen:

- Gesundheit und Krankheit können mit der Ernährungsweise assoziiert sein. Es gibt also den Aspekt der Prävention durch „gesunde“ Ernährung.
- Es gibt interindividuelle Unterschiede, so dass eine „gesunde“ Ernährung je nach betroffener Person eine andere sein kann.

1.1 Personalisierte Ernährung

AKU ist eine sogenannte monogenetische Erkrankung. Der beobachtete Phänotyp ist auf einen Defekt des *HGD*-Gens zurückzuführen. Ein weiteres Beispiel für eine monogenetische Erkrankung ist die klassische Phenylketonurie (PKU). Auch hier liegt der Enzymdefekt im Aminosäurestoffwechsel. Durch geringere Funktion der Phenylalanin-Hydroxylase (PAH) ist die Bildung von Tyrosin eingeschränkt (Abb. 1.1). Das hat zum einen die Defizienz dieser wichtigen Aminosäure zur Folge, zum anderen aber die schädliche Akkumulation von Phenylalanin und seinen Abbauprodukten, die ohne Behandlung schwerwiegende Auswirkungen auf die geistige Entwicklung Betroffener hat. Im Gegensatz zur AKU kann der PKU über Anpassen der Ernährung – in diesem Fall in Form des Umstellens auf eine phenylalaninarme Diät – therapeutisch begegnet werden. Die eingangs gestellte Frage nach der an eine genetische Situation angepassten notwendigen Ernährungsweise ist also hier klar mit Ja zu beantworten. Allerdings wird die PKU in der Regel nicht über DNA-Analyse diagnostiziert, sondern direkt über Bestimmung von Phenylalaninspiegeln im Blut. Das liegt auch daran, dass schon im Falle des einen betroffenen Gens, das für die PAH kodiert, eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen mit wiederum unterschiedlichen Auswirkungen auf die (Rest-)Aktivität der PAH existieren.

Im Falle der üblichen Volkskrankheiten, also ernährungsmitbedingter, nicht übertragbarer Krankheiten wie Fettleibigkeit, T2D, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs, ist die Situation allerdings in der Regel sehr viel komplizierter. In den weitaus meisten Fällen haben wir es nicht mit einzelnen betroffenen Genen und

entsprechend klar definierten Ausfällen zu tun, sondern mit Mustern mehrerer Dutzend unabhängig regulierter Gene, die auf zum Teil noch unbekannt Weise mit der Ausprägung durch Ernährung mitbedingter Erkrankungen verknüpft sind. Hinzu kommt die Ebene der Epigenetik, also der Regulation der Zugänglichkeit und damit Ablesbarkeit des Genoms (Kap. 4), die durch Umwelt- und Verhaltensmuster beeinflussbar ist. Die Assoziation einzelner genetischer Variationen (Polymorphismen) oder gar ganzer Muster von Variationen mit dem Auftreten komplexer, durch Ernährung mitbedingter Erkrankungen ist zu gering, um individuelle Vorhersagen hinsichtlich des Stoffwechsels und der Reaktion auf Nahrung einzig auf Basis individueller genetischer Information treffen zu können. Selbst Polymorphismen in über einhundert Genloci, die im Zuge von genomweiten Assoziationsstudien als mit einem höheren Body-Mass-Index (BMI) assoziiert identifiziert wurden, erklären nur weniger als 3 % der phänotypischen Varianz (Abschn. 11.5). Der Vorhersagewert solcher Studien ist also gering. Die Antwort auf die Frage nach der Information zur Ernährungsweise auf Basis genetischer Information ist in diesen Fällen also ein Nein.

Vor diesem Hintergrund ist auch das Bestreben, auf Basis individueller genetischer Information persönliche Ernährungsempfehlungen auszusprechen („Gendiät“), kritisch zu bewerten. Es ist kein Vorteil gegenüber einer klassischen Ernährungsberatung zu erwarten, da jede aus einer persönlichen Ernährungsberatung resultierende maßgeschneiderte Diät im Prinzip als „**personalisierte**“ **Ernährung** aufgefasst werden kann. In der Regel jedoch versteht man unter diesem Begriff eine Ernährungsweise, die auf Erkenntnisse der Nutrigenomik und Nutrigenetik zurückgreift und damit auf Daten, die über eine für eine Anamnese leicht verfügbare Informationen (etwa zu persönlichen Gegebenheiten wie Körperbau, Alter, Krankheitsgeschichte, Umwelt etc.) hinaus auch individuelle genetische Information berücksichtigt. Das ist auch die Richtung, in die die moderne Forschung strebt (Kap. 8). Zusammenfassend kann man sagen: **Nutrigenomik und Nutrigenetik befassen sich mit der Frage nach der Wechselwirkung zwischen unserer Nahrung und unserem Genom.**

1.2 Nutrigenomik und Nutrigenetik

Die Bestandteile unserer Nahrung interagieren mit den molekularen Netzwerken unseres Körpers, die das Ablesen unseres Genoms regulieren (Abb. 1.2). Die jeweilige Zusammensetzung der Nahrung wirkt dabei als Signal auf das Geflecht aus Genregulationsprozessen unseres Körpers ein und erzeugt Anpassungsreaktionen in unseren Stoffwechselorganen, wie der Leber, dem Fettgewebe, der Skelettmuskulatur und der Bauchspeicheldrüse (Pankreas), sowie in unserem Immunsystem und Gehirn.

Das Genom hat in seiner jeweils individuellen Erscheinungsform Einfluss auf die Reaktion unseres Körpers auf Nahrung (Abb. 1.2). Wir reagieren unterschiedlich auf Nahrung, auch bezüglich unseres Stoffwechsels. Die von Mensch zu Mensch unterschiedlich ausgeprägte Umwandlung übermäßig konsumierter

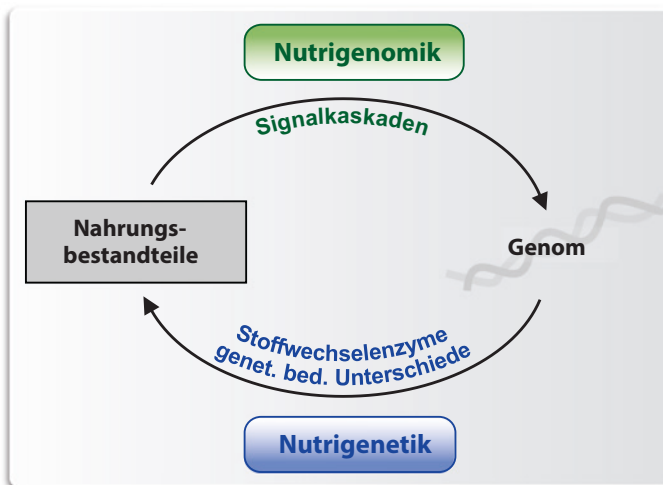


Abb. 1.2 Nutrigenomik und Nutrigenetik. Die Grenzen zwischen den Forschungsfeldern der Nutrigenomik und Nutrigenetik sind fließend. Beide befassen sich mit unterschiedlichen Aspekten der Wechselwirkung zwischen Nahrungsbestandteilen und Genom. Einzelheiten im Text

Kohlenhydrate in Speicherfett und die wiederum von Person zu Person unterschiedlich ausgeprägte Auswirkung dessen auf kardiovaskuläre Parameter ist ein Beispiel dafür.

Das Arbeitsgebiet der **Nutrigenetik** befasst sich mit der Frage, wie und in welchem Maße individuelle Unterschiede im Umgang mit Nahrung und ihren Bestandteilen auf konkrete individuelle genetische Muster zurückzuführen sind. Die **Nutrigenomik** ist hingegen ein Arbeitsgebiet, das sich der Analyse des Geflechts aus Signalwegen und dessen Einfluss auf die Genexpression nach Aufnahme bestimmter Nahrungsbestandteile annimmt.

1.3 Nutrigenomik: Identifikation ernährungsabhängiger molekularbiologischer Muster

Unsere Nahrung ist eine komplexe Mischung biologisch aktiver Moleküle, von denen einige:

- einen direkten Einfluss auf die Genexpression haben (Abb. 1.3A),
- die Genexpression erst nach ihrer Metabolisierung beeinflussen, indem sie beispielsweise die Aktivität eines Transkriptionsfaktors oder Chromatinmodifikators modulieren (Abb. 1.3B),

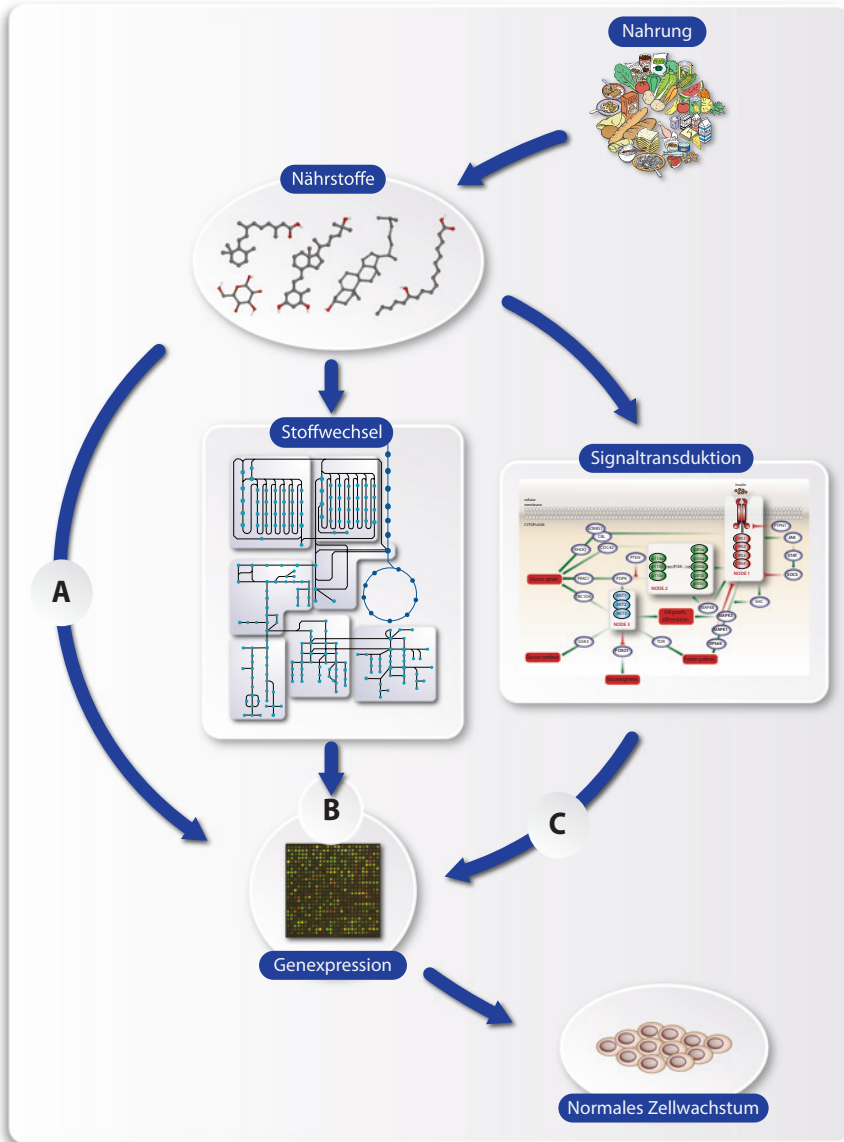


Abb. 1.3 Grundlagen der Nutrigenomik. Nutrigenomik versucht, ein molekulares Verständnis dafür zu liefern, wie Nahrungsbestandteile die Gesundheit beeinflussen, indem sie die Expression von bis zu Tausenden von Genen zugleich beeinflussen. Nährstoffmoleküle können die Genexpression auf verschiedene Weise verändern. Sie können beispielsweise als direkte Liganden für Transkriptionsfaktoren fungieren (A) oder erst nach biochemischer Transformation über den zellulären Stoffwechsel zu Modulatoren von Transkriptionsfaktoren oder Chromatinmodifikatoren werden (B). Viele Nahrungsbestandteile stimulieren Signalübertragungswege, die in die Aktivierung eines Transkriptionsfaktors münden (C). Alle drei Prozesse modulieren physiologische Effekte, wie z. B. das Zellwachstum

- die Genexpression indirekt beeinflussen, indem sie einen Signalübertragungsweg stimulieren, der zur Aktivierung eines Transkriptionsfaktors führt (Abb. 1.3C).

Nutrigenomik zielt darauf ab, die Wechselwirkung zwischen Nahrung und unserer Genexpressionsmaschinerie genomweit zu beschreiben und die erhobenen Daten zur Etablierung charakteristischer Muster oder etwaiger Biomarker einzusetzen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen führen also zu einem besseren Verständnis des Einflusses unserer Ernährung auf Stoffwechselwege und die homöostatische Kontrolle unseres Körpers.

Schon in der Frühphase einer ernährungsmitbedingten Erkrankung, wie T2D, kann diese körpereigene Regulation gestört sein. Ziel einer **präventiven und/oder therapeutischen Intervention** ist es, die weitere Entwicklung der Erkrankung zu verhindern. Diese Intervention kann mitunter über Anpassung und Personalisierung der Ernährung erfolgen. So könnte beispielsweise einer Person mit genetischem Risiko für T2D, die sich noch nicht in einem prädiabetischen Zustand befindet, eine individuell angepasste Ernährung empfohlen werden, um die Entwicklung der Krankheit zu vermeiden (Abschn. 11.4).

Nutrigenomik-Studien sollen also Hilfsmittel für die Beurteilung des Ernährungs- und Stoffwechsellzustandes erarbeiten und damit – im Zusammenspiel mit Informationen zu Lebensstil und genetischer Variation – weitere Bausteine für die Entwicklung maßgeschneiderter Ernährungsempfehlungen liefern.

1.4 Nutrigenomik im Kontext verwandter Disziplinen

Eine Anpassung der Ernährung als spezifische Therapie löst die Unterscheidung zwischen Nahrungsmitteln und Medikamenten sowie die Definition von Gesundheit und Krankheit auf. In der Tat gibt es Überlappungen der Nutrigenomik mit der Disziplin der Pharmakogenomik, da beide Arbeitsgebiete Ähnlichkeiten in Bezug auf Konzepte und methodische Ansätze aufweisen. Zum Beispiel verwenden sie beide Technologien, die sowohl große Probenzahlen analysieren (Hochdurchsatz-Methoden) als auch die Gesamtheit vorliegender biologischer Substanzgruppen in den einzelnen Proben erfassen können. Letzteres sind „Omik“-Technologien, die beispielsweise das *Genom*, *Transkriptom*, *Proteom*, *Lipidom* etc. zu erfassen suchen. In der Pharmakogenomik werden oft jedoch die Wirkungen eines einzelnen Moleküls (beispielsweise des Wirkstoffs eines Arzneimittels) einer definierten Konzentration und eines spezifischen Zielproteins untersucht, während die Nutrigenomik mit der Komplexität und Variabilität von Nahrung im Allgemeinen und Nährstoffmolekülen im Speziellen konfrontiert ist. Zudem können einige Nährstoffe bis zu millimolare Konzentrationen erreichen, ohne toxische Nebeneffekte zu haben, während die meisten Medikamente bei deutlich niedrigeren Konzentrationen wirken und schon bei wenig höheren Spiegeln toxisch wirken können.

Auch im Zusammenspiel ernährungswissenschaftlicher Teildisziplinen gibt es Überlappungen der Nutrigenomik mit angrenzenden Bereichen. Die Überschneidungen mit der Biochemie der Ernährung und der Ernährungsphysiologie sind groß und offensichtlich, beispielsweise auf dem Gebiet des Energiestoffwechsels und seiner Regulation. Zusätzlich werden ernährungstoxikologische Aspekte aufgegriffen, wenn beispielsweise die genregulatorischen Eigenschaften von Fremdstoffen in der Nahrung sowie von potenziell toxischen Nahrungsbestandteilen untersucht werden (Abschn. 6.3).

Zusätzliche Lektüre

Carlberg C, Molnár F (2016) Mechanisms of Gene Regulation. Springer Textbook, Dordrecht (ISBN: 978-94-017-7740-7)

Loos RJF, Yeo GSH (2022) The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genetics* 23:120–133