

Nutrigenetik: Genetische Varianz und Effekte der Ernährung

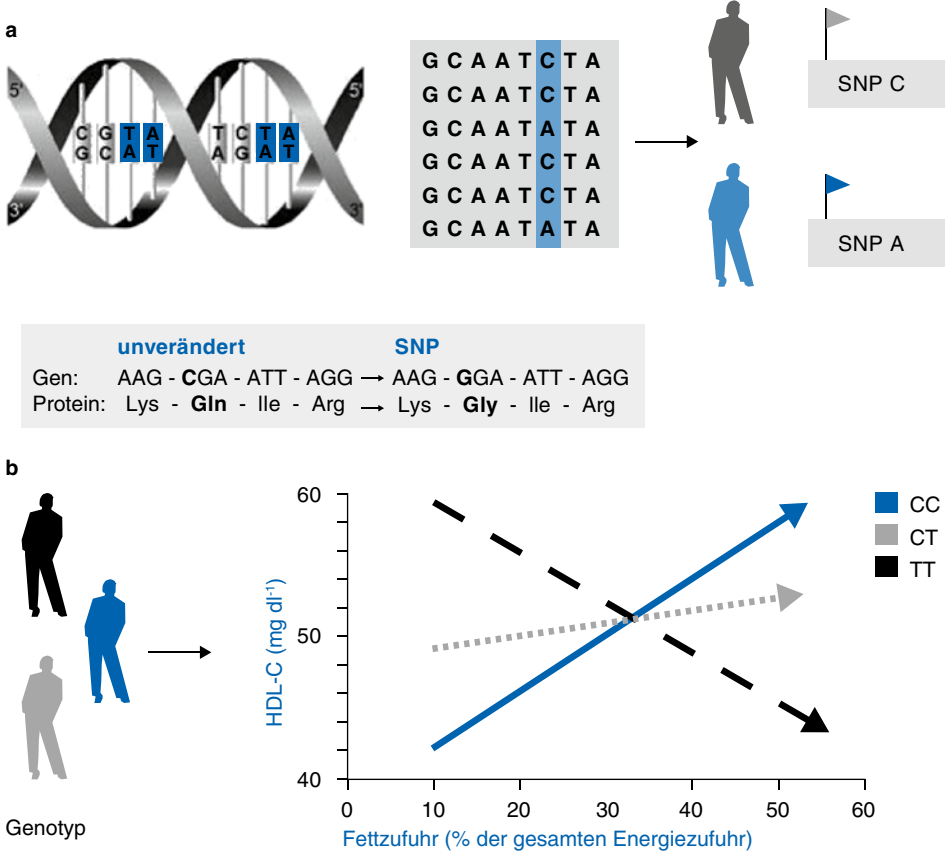
Hannelore Daniel, Ulla Klein

- 2.1 Genotypisierungen – 8
- 2.2 Selektionsprozesse für »ernährungsrelevante Gene« – 9
- 2.3 Genomweite Assoziationsstudien – 12
- 2.4 Von Kohorten und GWAS zum Individuum – 14
- 2.5 Genetik und Biofunktionalität von Lebensmitteln – 15
- Literatur – 16

Menschen sind eine genetisch sehr homogene Spezies; ihre DNA ist zu 99,9 % identisch und die verbleibenden kleinen Unterschiede variieren weniger zwischen ethnischen Gruppen als innerhalb dieser. Etwa 90 % der genetischen Varianten (ca. zehn Millionen) entstehen durch **SNPs** (*single nucleotide polymorphisms*), »erfolgreiche« Punktmutationen, die sich im Genpool einer Population erhalten haben. Zwei Drittel aller SNPs basieren auf dem Austausch von Cytosin durch Thymin, da Cytosin im Wirbeltiergenom häufig methyliert wird. Durch spontan auftretende Desaminierung wird aus 5-Methylcytosin dann Thymin. Die SNPs können in codierenden Regionen vorkommen und dort zu einem Aminosäureaustausch in der Proteinstruktur führen (■ Abb. 2.1a) oder in Promotorregionen und anderen regulierenden Domänen und damit die Genexpression beeinflussen. Für eine Vielzahl von Genen lässt sich heute schon eine Beziehung zwischen bestimmten SNPs und ihrer Bedeutung im Kontext des Ernährungsstatus oder ernährungs(mit)bedingten Erkrankungen herstellen, aber nur in seltenen Fällen ist die kausale Verknüpfung geklärt (■ Abb. 2.1b). Die **Nutrigenetik** steht als neue Forschungsrichtung für das Studium dieser Interaktion zwischen Genotyp und Ernährung und erforscht die Zusammenhänge zwischen genetischer Varianz und ihrer Auswirkung auf ernährungsbedingte Prozesse. Im Gegensatz dazu untersucht die **Nutrigenomik** (Kapitel 3) die Einflüsse der Ernährung auf die Gene, den mRNA-, Protein- und Metabolitspiegel sowie ihre Interaktionen, die dann den Phänotyp bedingen.

2.1 Genotypisierungen

Zur Bestimmung des Genotyps eines Menschen werden meist Zellen der Mundschleimhaut oder Blutzellen verwendet, da sie einfach zu gewinnen sind. Identifizieren lassen sich SNPs mithilfe einer Vielzahl von Methoden, von denen sich einige auch für einen hohen Durchsatz, eine HT- (*high throughput*-) Sequenzierung, eignen. Mittlerweile stehen für Genotypisierungen auch kommerziell erhältliche Chip- (Array-) Formate zur Verfügung, mit denen sich bis zu zehn Millionen SNPs gleichzeitig identifizieren lassen. Zunehmend werden diese Methoden jedoch durch leistungsfähigere Sequenzierungstechniken und -geräte des sogenannten *next generation sequencing* abgelöst. Diese basieren meist auf der Pyrosequenzierung, eine Technik, bei der während der DNA-Synthese das durch Einbau eines Nucleotids freiwerdende Pyrophosphat in ATP gespalten und dieses über eine Luziferase-Reaktion zu einem detektierbaren Lichtsignal führt. Es ist davon auszugehen, dass in wenigen Jahren die vollständige Sequenzierung eines menschlichen Genoms Routine und entsprechend preiswert sein wird. Mit der Vorlage des ersten sequenzierten Genoms eines Menschen im Jahre 2001 im Rahmen des Humangenomprojekts brach eine neue Epoche biomedizinischer Forschung an. Mit dem folgenden 1000-Genome-Projekt, das nun von 1000 Menschen aus unterschiedlichen Ethnien und geografischen Regionen die vollständige genetische Information durch Sequenzierung erfassen wird, können >95 % aller SNPs in codierenden Regionen mit einer Frequenz >1 % in den Populationen abgebildet werden. Darüber hinaus erhält man auch alle Haplotypen. Bei einem Haplotyp handelt es sich um Varianten einer Nucleotidsequenz, die sich auf ein und demselben Chromosom im Genom eines Individuums befinden. Haplotypen können innerhalb einer Population variieren aber auch populationspezifisch sein. Das internationale HapMap-Projekt katalogisiert diese genetischen Varianten.

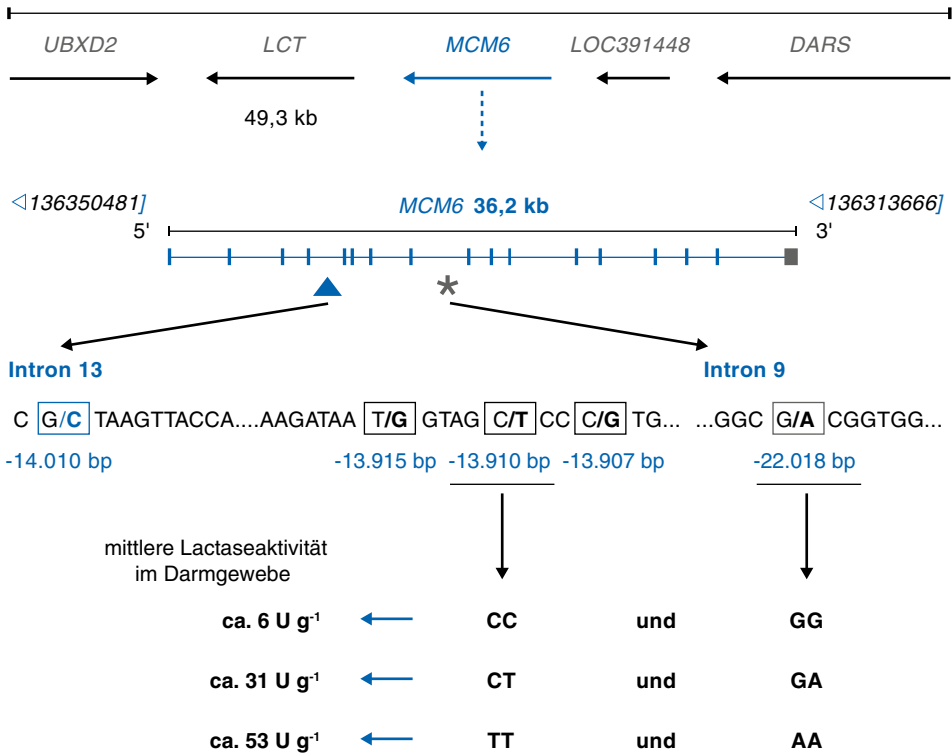


■ **Abb. 2.1 SNP (single nucleotide polymorphism).** **a** Durch Veränderung eines einzelnen Nucleotids in der DNA-Sequenz werden Aminosäuren im Protein ausgetauscht. Individuen mit unterschiedlichen SNPs tragen dann Proteinvarianten mit verschiedenen funktionellen Eigenschaften. **b** SNPs in der hepatischen Lipase führen bei verschiedenen Genotypen (CC, CT und TT) in Abhängigkeit von der alimentären Fettzufuhr zu einem unterschiedlichen Gehalt an HDL-Cholesterin (HDL-C) im Serum.

2.2 Selektionsprozesse für »ernährungsrelevante Gene«

Die Erklärung für die genetische Heterogenität in der menschlichen Population ist in den Gesetzmäßigkeiten der Evolution zu suchen. Sicherlich zählten die Fähigkeit zur Nutzbarmachung der Nahrungsenergie in Form von unterschiedlichsten Lebensmittelrohstoffen sowie die Resistenz gegenüber Infektionserregern jedweder Art zu den wichtigsten Selektionskriterien, die das Genom in seiner jeweiligen Lebensumwelt geprägt haben. Hierzu liefert die Genetik interessante Einblicke, wie nachfolgende Beispiele zeigen.

Lactase Als Neugeborene besitzen alle Menschen die Fähigkeit, dank des Enzyms Lactase-Phlorizin-Hydrolase (LPH; Genname *LCT*) die in der Muttermilch vorhandene Lactose als alleinige Kohlenhydratquelle zu verwerten. Die LPH ist eine Glucosidase, die mit einem Membrananker an der Oberfläche der Dünndarmepithelzellen exprimiert wird. Die Fähigkeit, größere Mengen an Lactose aus Milch- und Milchprodukten zu verwerten, bleibt nach dem



■ **Abb. 2.2 Lactasepersistenz – prominente SNPs im MCM6-Gen.** Verschiedene SNP-Kombinationen in einem Locus, der in der Nähe des Lactasegens lokalisiert ist, führen zu unterschiedlichen mittleren Enzymaktivitäten im Darmgewebe. (Modifiziert nach Tishkoff et al. 2007.)

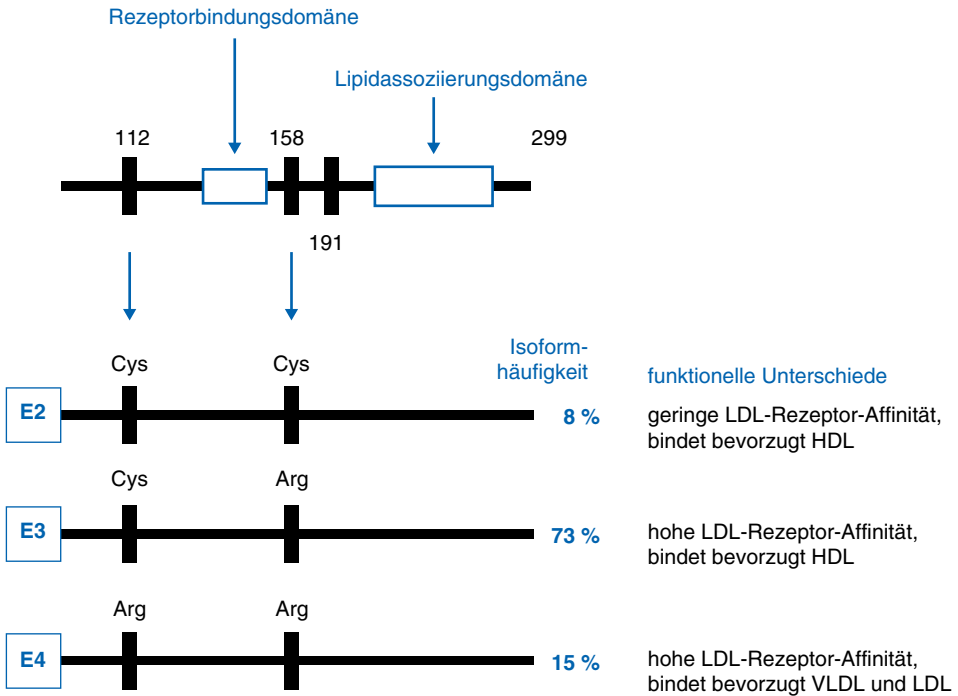
Entwöhnen aber nicht bei allen Menschen erhalten. Die resultierende Lactoseintoleranz des Erwachsenen ist eine charakteristische Lebensmittelenverträglichkeit, die mit Durchfällen, Krämpfen und Blähungen einhergehen kann. Sie zeigt eine ausgeprägte geografische Verteilung: Fast alle Länder der südlichen Hemisphäre und Ostasiens, nicht aber kleinere Regionen in Zentralafrika, zeigen eine hohe Prävalenz. Die Lactoseverträglichkeit wird von einem Genotyp bestimmt, der die Expression der LPH auch nach dem Entwöhnen persistieren lässt. Zwar bleibt die katalytische Aktivität der LPH stets unter der von Maltase oder Saccharase, doch können relevante Lactosemengen recht gut gespalten werden. Diese Fähigkeit zur Verwertung der Lactose aus Kuhmilch bot Menschen in Zeiten unzureichender Nährstoffversorgung wahrscheinlich einen signifikanten Selektionsvorteil, da sie eine neue Nährstoff- und Energiequelle zu verwerten vermochten, und setzte sich dadurch »genetisch« durch. Studien legen nahe, dass im nördlichen Europa die Domestizierung von Rindern und das Auftreten der Lactasepersistenz im Neolithikum, d. h. vor etwa 5000 Jahren, im Sinne einer Coevolution gemeinsam erfolgten. In DNA-Material aus Knochen von europäischen Jägern und Sammlern ließen sich die charakteristischen europäischen Genpolymorphismen dagegen kaum auffinden. Die Lactasepersistenz breitete sich von Norden nach Süden aus und dieser Nord-Süd-Gradient lässt sich in Europa noch immer dokumentieren (Tishkoff et al. 2007).

Die Analyse der Lactasepersistenz hat überraschenderweise keine SNPs im LCT-Gen, welches das Enzym Lactase codiert, oder im LCT-Promotor ergeben. Vielmehr fand man in einem

Locus des *MCM6*-Gens (*minichromosome maintenance gene 6*) in Intron 13 und Intron 9, in der Nähe des *LCT*-Gens gelegen, jeweils Polymorphismen, die im Sinne von *cis*-regulierenden Elementen die Expression der Lactase zu steuern scheinen (■ Abb. 2.2). Vor allem dem Polymorphismus *LCT*-13910C>T kommt offenbar eine prominente Bedeutung zu. Die identifizierten genetischen Varianten sind zu über 90 % mit dem Auftreten der Lactasepersistenz assoziiert und für die europäische und amerikanische Form der Lactaseverträglichkeit verantwortlich. Unabhängig davon haben sich in Enklaven in Zentralafrika, d. h. vor allem bei Stämmen, die auch Rinder halten, andere Mutationen ergeben, die die dortige Form der Lactasepersistenz bedingen. Allerdings scheint sich das, was in prähistorischen und sicherlich auch historischen Epochen einen deutlichen Überlebensvorteil bot, in der Moderne mit einem Überangebot an Lebensmitteln – so auch an Milch- und Milchprodukten – zum »evolutionären Bumerang« zu entwickeln. In europäischen Populationen lässt sich der Locus für Lactasepersistenz (vor allem *LCT*-13910C>T) mit einem erhöhtem BMI (Body-Mass-Index) in Verbindung bringen und kann ein bis zu 35 % erhöhtes Risiko für eine Körpergewichtszunahme bedeuten (Tishkoff et al. 2007).

Amylase Neben SNPs verursachen auch sogenannte CNVs (*copy number variants*; Stranger et al. 2007) eine genetische Variation, sie wurden bisher jedoch nur selten in genetischen Studien berücksichtigt. Wenn codierende Gene in mehrfachen Kopien im Genom vorliegen, kann nach Transkription und Translation entsprechend mehr Protein gebildet werden. Für die Speichelamylase (Gen *AMY1*) z. B. sind zwei bis maximal 16 diploide Kopien im Humangenom nachgewiesen worden. Die Zahl der Genkopien korreliert mit der Menge bzw. Aktivität der Amylase in den Speichelpuben. So lassen sich in Ethnien, bei denen über primäre Nahrungsmittel (vor allem Wurzeln) viel Stärke konsumiert wird, höhere Kopienzahlen für das *AMY1*-Gen feststellen. Amylase leitet im Mund die Stärkeverdauung durch die Hydrolyse α -1,4-glykosidischer Bindungen in Amylose und Amylopektin ein. Ein erhöhter Gehalt dieses Enzyms im Speichel scheint aus mehreren Gründen einen evolutiven Vorteil zu bedeuten: Amylase setzt die Viskosität des stärkehaltigen Speisebreis herunter, sodass er leichter geschluckt werden kann; der orale Stärkeabbau verbessert die Energieversorgung bei Durchfallerkrankungen und schließlich kann die Amylase, da sie die Magenpassage übersteht, die Verwertung stärkehaltiger Kohlenhydratquellen insgesamt steigern (Perry et al. 2007).

Apolipoprotein E In der Familie der Apolipoproteine als Proteinkomponenten der Lipoproteine des Blutes, die für den Transport von Triacylglyceriden, Phospholipiden und Cholesterol zwischen den Organen zuständig sind, kommt dem Apolipoprotein E (ApoE) eine ganz besondere Rolle zu. ApoE ist der Ligand des LDL-Rezeptors und damit an der Eliminierung von LDL-Partikeln aus dem Plasma zur Versorgung der Zellen mit Cholesterol beteiligt. Es reguliert damit maßgeblich den Lipid- und Cholesterolstoffwechsel. Primäre Orte der ApoE-Bildung sind die Leber und das Gehirn. Das ApoE-Gen ist mit drei dominanten allelischen Varianten, die als ApoE2, ApoE3 und ApoE4 klassifiziert werden, polymorph. Die Isoformen unterscheiden sich aufgrund des Polymorphismus nur in jeweils einer Aminosäure (■ Abb. 2.3). ApoE2 weist an Position 112 und 158, die vor und hinter der Rezeptorbildungsdomäne liegen, jeweils einen Cysteinrest auf, ApoE3 jedoch an Position 158 ein Arginin und ApoE4 an beiden Positionen jeweils ein Arginin. Die häufigste Form – und damit die »normale« Variante – ist ApoE3 mit einer Häufigkeit von ca. 75 % in der europäischen Population. Bei den ApoE-Varianten wurden – anders als bei fast allen sonstigen Proteinprodukten von bekannten SPNs – auch die Auswirkungen auf die Proteinstruktur und -funktion detailliert charakterisiert. Um zu untersuchen, wie die Aminosäuresubstitutionen die Proteinstruktur



■ **Abb. 2.3 Genetische Varianz des ApoE-Gens.** Aminosäuresubstitutionen vor und hinter der LDL-Rezeptor-Bindungsdomäne an Position 112 und 158 führen zu Proteinvarianten mit unterschiedlichen Affinitäten für die Lipoproteine LDL, HDL oder VLDL. (Modifiziert nach Rebeck et al. 2002.)

und Proteinfunktionen verändern, wurden alle ApoE-Proteinvarianten kristallisiert und in ihrer 3-D-Struktur untersucht (Chou et al. 2006). Die verschiedenen Isoformen besitzen vor allem unterschiedliche Bindungsaffinitäten für den LDL-Rezeptor. ApoE2 ist daher ursächlich mit der genetischen Form der Typ-III-Hyperlipoproteinämie und einem veränderten Risiko für Arteriosklerose assoziiert. Die Variante ApoE4 mit einer Häufigkeit von ca. 15 % zeigt in epidemiologischen Studien nicht nur eine Assoziation mit Arteriosklerose, sondern auch mit dem Risiko an Alzheimer zu erkranken. Von Menschen, die auf beiden Allelen die ApoE4-Variante tragen, werden über 90 % im Alter von 80 Jahren an Alzheimer erkrankt sein. Dies mag darin begründet sein, dass die normale ApoE3-Variante, nicht aber die ApoE4-Variante neuroprotektiv wirkt, weil hier die Bildung von Proteinfibrillen im Gehirn, die zur Neurodegeneration und Verlust kognitiver Funktionen beitragen, vermindert ist. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass Proteine bi- oder multifunktionell sein können und ein gegebener SNP unterschiedliche Auswirkungen haben kann. Ernährungseffekte auf der Grundlage von SNPs, wie sie z. B. für das ApoE-Gen bereits umfänglich untersucht worden sind (Angelopoulos und Lowndes 2008), können sich sekundär somit auch auf die Genese neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer-Erkrankung auswirken.

2.3 Genomweite Assoziationsstudien

Ein wichtiges Instrument der biomedizinischen und epidemiologischen Forschung sind heute genomweite Assoziationsstudien (GWAS). So findet sich ein breites Spektrum von GWAS zu

■ **Tab. 2.1** Genetische Determinanten ernährungs(mit)bedingter Erkrankungen

Gen (Protein)	Funktion im Zellstoffwechsel	SNP-assoziierte ernährungs(mit)bedingte Erkrankungen
PPAR (Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren)	Transkriptionsfaktor (diverse Formen) in Leber, Muskel und Fettgewebe	Insulinresistenz, metabolisches Syndrom (Jeninga et al. 2009)
ACE (Angiotensin-konvertierendes Enzym)	Enzym in der Regulation von Blutdruck und Elektrolythaushalt	Herz-Kreislauf-Beschwerden, Krebs, Diabetes, Insulinresistenz, Nierenerkrankungen (Rudnicki und Mayer 2009)
MTHFR (Methylentetrahydrofolat-Reduktase)	Enzym des Folsäurehaushalts, essenziell für DNA-Reparaturen und Methioninsynthese aus Homocystein	Homocystinämie, Arteriosklerose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Neuralrohrdefekte, diverse Tumorarten (Miyaki 2010)
GSTM1 (Glutathion-S-Transferase M1)	Enzym zur Detoxifizierung von Fremdstoffen (Pestizide, Insektizide, Medikamente, Tabakrauch)	diverse Krebsarten (Ginsberg et al. 2009)
VDR (Vitamin-D-Rezeptor)	Membranprotein zur Aufnahme von Vitamin D	Diabetes, koronare Herzerkrankungen, Nierensteine, Osteoarthritis, Hyperparathyreoidismus, Tumore, Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Hepatitis B) (McClung und Karl 2010)
ApoE (Apolipoprotein E)	Proteinkomponente der Serum-Lipoproteine, Ligand des LDL-Rezeptors	Hyperlipoproteinämie, Arteriosklerose, Alzheimer-Erkrankung (Angelopoulos und Lowndes 2008)
IL-6 (Interleukin-6)	Cytokin, Botenstoff bei Entzündungsprozessen – durch TNF-α beeinflusst	Hypertonie, chronisch-entzündliche Prozesse, Nierenentzündungen, Magen-geschwüre und Magenkrebs (Sugimoto et al. 2010)
TNF-α (Tumornekrosefaktor)	Cytokin, steuert über IL-1 und IL-6 Entzündungsreaktionen	chronisch-entzündliche Prozesse, Diabetes (Sugimoto et al. 2010)
GNB3 (<i>guanine nucleotide binding protein, beta polypeptide 3</i>)	G-Protein, an der Signalübertragung zwischen Rezeptor und Effektor beteiligt	Adipositas, Diabetes, Hypertonie, Arteriosklerose (Siffert 2005)

den genetischen Determinanten ernährungs(mit)bedingter Erkrankungen. Schwerpunkt ist, jene Genvarianten (SNPs, Haplotypen) zu identifizieren, die im Zusammenhang mit der Ernährungsweise besondere Risiken für Adipositas, Hypertonie, Diabetes, Arteriosklerose oder Tumorerkrankungen mit sich bringen (■ Tab. 2.1).

Insbesondere lebensstilgetriebenen Prozessen bzw. Erkrankungen wie Adipositas und Typ-2-Diabetes (*non-insulin-dependent diabetes mellitus*, NIDDM) galt in den letzten Jahren große Aufmerksamkeit (Krebs 2009). Für die **Adipositas** sind eine Reihe von Kandidatengenen mit SNPs identifiziert worden, darunter Melanocortin-4-Rezeptor und FTO (*fat mass and obesity associated*). Einzeln haben diese Gene, bedingt durch ihre genetische Varianz, allerdings meist nur einen geringen Effekt auf die Entwicklung des Körpergewichts.

Für den **Typ-2-Diabetes** sind etwa 40 Kandidatengene identifiziert, die auf der Grundlage ihrer bekannten oder angenommenen biologischen Funktion einen engen Bezug zu den β -Zellen des Pankreas und damit dem Ort der Insulinsekretion aufweisen. Jedes einzelne dieser Kandidatengene bedeutet in der Genese des Diabetes allerdings nur eine Risikoerhöhung um wenige Prozent. Eine Addition der Varianten dieser Gene in einem Individuum (d. h., ein Individuum trägt mehrere der Risikogenvarianten) kann allerdings recht verlässlich, z. B. durch Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels und damit eines Parameters, der einen prädiabetischen Zustand charakterisiert, in Bezug gesetzt werden. Eine deutlichere Assoziation zum Erkrankungsrisiko besitzt das Gen *TCF7L2*, das als einzelnes Gen im TT-Genotyp eine Erhöhung von 35 % im Vergleich zum normalen CC-Genotyp bedingt. *TCF7L2* codiert ein Protein im wnt-Signalweg und scheint in der β -Zelle eine prominente Rolle zu spielen (Tong et al. 2009).

Für ernährungs(mit)bedingte Erkrankungen wie **Dickdarmcarcinome** sind Risikogene vor allem im Fremdstoffmetabolismus und der Detoxifizierung (u. a. Glutathion-S-Transferasen, N-Acetyltransferasen) gefunden worden, die mit dem Carcinomrisiko und der Ernährungsweise wie dem Konsum von Obst und Gemüse sowie von Vitaminen wie z. B. Folsäure in Verbindung gebracht werden können. Im Folsäurehaushalt ist die gut untersuchte Methylenhydrofolat-Reduktase (*MTHFR*) ein entscheidendes Enzym für die Remethylierung von Homocystein zu Methionin. Bei ca. 10 % der Bevölkerung findet sich ein prominenter C677T-(Ala-Val-) Polymorphismus im *MTHFR*-Gen und scheint das Risiko für eine Reihe von Erkrankungen zu erhöhen, darunter diverse Carcinome, kardiovaskuläre Erkrankungen und Demenz (Miyaki 2010). Insbesondere eine geringe alimentäre Zufuhr von Folat oder eine an Methylgruppen arme Kost erhöht das Krankheitsrisiko bei vorhandenem Risiko-SNP stark. Die Risikovariante C677T codiert ein Enzym, das gegenüber der CC-Variante eine erhöhte Thermolabilität, geringere Aktivität und veränderte Regulation durch andere Faktoren (u. a. S-Adenosylmethionin) zeigt. Auch für andere Vitamine oder den Mineralstoffwechsel kann eine genetische Varianz in Zusammenhang mit unterschiedlichem Versorgungszustand und Krankheitsrisiken gebracht werden. So führt nur bei etwa 30 % der Bevölkerung ein hoher alimentärer Salzkonsum zu einer **Hypertonie**. Mehrere Gene und Varianten, so auch ein SNP in der Promotorregion des Angiotensin-II-Gens, wurden identifiziert und es ließ sich eine Verbindung mit dieser unterschiedlichen Salzsensitivität herstellen (Rudnicki und Mayer 2009).

2.4 Von Kohorten und GWAS zum Individuum

Die Befunde aus den GWAS bereiten den Weg zu einer individualisierten Ernährung (Kapitel 3). So sind viele der in der ■ Tab. 2.1 genannten Kandidatengene bereits Bestandteile des Portfolios kommerzieller Anbieter von Genotypisierungen und einer darauf aufbauenden Ernährungsberatung als neue Form »genetischer Dienstleistungen«. Dabei wird mithilfe einer Ernährungserhebung (Fragebogen) der Ernährungsstil erfasst und außerdem meist auch die DNA aus einem Abstrich der Mundschleimhaut, der an den Anbieter geschickt wird, isoliert, um die Genvarianten in unterschiedlich vielen Zielgenen zu analysieren. Auf der Grundlage der Befunde aus den GWAS wird daraus ein scheinbar individuelles Risikoprofil erstellt und entsprechende Empfehlungen zum Lebensstil und zur Ernährungsweise bis hin zu einer Empfehlung für den Verzehr besonderer Lebensmittel gegeben. Mittlerweile wird ein ähnliches Verfahren auch für die individualisierte Supplementzufuhr, d. h. die Zufuhr von Vitaminmischungen auf der Grundlage der Genotypisierung, angeboten. Das Problem dieser Ansätze besteht darin, dass sich statistische Risiken, die aus großen Kohorten und retrospektiv abge-

leitet worden sind, nicht *a priori* auf das Individuum übertragen lassen. Darüber hinaus gibt es bisher keine einzige prospektive Studie, die die Wirksamkeit entsprechender Ernährungsempfehlungen (sofern überhaupt umgesetzt) auf der Grundlage von vorselektierten Kohorten gleichartigen genetischen Risikoprofils belegt hätte. Untersuchungen zur Bestätigung dieser neuen methodischen Ansätze erfordern große Probandengruppen zur statistischen Absicherung der Befunde und benötigen adäquate Biomarker sowie lange Beobachtungszeiträume und sind daher entsprechend aufwendig und teuer. Sie bieten aber auch die Chance für die Ernährungsforschung, sich in der »genetischen Epoche« mit ihrer Expertise zu präsentieren. Eine besondere Herausforderung ist der ethische Umgang mit der genetischen Information aus kommerziellen oder auch akademisch gewonnenen Genotypisierungen. Am Beispiel des ApoE-Gens mit seiner Alzheimer-Risikovariante ApoE4 wird dies besonders deutlich. Möchte man wissen, dass man dieses schicksalhafte Risikogen für eine Erkrankung trägt, für die es bisher keine Therapie gibt?

2.5 Genetik und Biofunktionalität von Lebensmitteln

Der Nachweis einer spezifischen Wirksamkeit von funktionellen Lebensmitteln (mit oder ohne gesundheitliche Auslobungen) auf spezifische Körperfunktionen wird dadurch erschwert, dass die Auswirkungen meist nur in kleinen Kohorten untersucht werden. Die Effektgrößen sind damit häufig von der Streuung der Daten überlagert und die Streuung kann – nebst anderen Faktoren – auch aus der genetischen Heterogenität der Kohorte entspringen. Aber nicht nur die Wirksamkeit eines Produkts sondern auch unerwünschte Nebenwirkungen können aus einer genetischen Prädisposition erwachsen. Bei bekannten Gendefekten bzw. bekannten Zusammenhängen zwischen genetischer Disposition und Wirksamkeit eines funktionellen Inhaltsstoffes muss dies im Rahmen der Bewertung der Unbedenklichkeit berücksichtigt werden. So wurde auch bei den phytosterolesterhaltigen Produkten zur Senkung des LDL-Cholesterols im Rahmen der Zulassung eine Überprüfung gefordert, wie heterozygote Träger von Mutationen bzw. SNPs in den *ABCG5/G8*-Genen auf die Zufuhr von Phytosterolen aus den Produkten reagieren. Die *ABCG8/G5*-Gene codieren einen ATP-abhängiges Transportprotein in der Bürstensaummembran von Darmepithelzellen, das den Rücktransport von β -Sitosterol und anderen Sterolen aus der Darmzelle in das Darmlumen vermittelt, sodass diese nur in kleinen Mengen im Blut erscheinen. Homozygote Träger von Mutationen in den Genen zeigen dagegen das klinische Erscheinungsbild der Phytosterolämie mit einer stark erhöhten Resorptionsrate für Phytosterole und deren unerwünschte Wirkungen, u. a. in der Ausbildung von Xanthomen. Da sich aber nur für sehr wenige Erkrankungen und vor allem nur bei monogenetischen Defekten wie der Phytosterolämie ein wissenschaftlich plausibler Zusammenhang zwischen der erhöhten Zufuhr eines Nahrungsinhaltsstoffes und ihren Konsequenzen – basierend auf der Genetik – herstellen lässt, bleibt die genetische Varianz bei der Untersuchung der Wirksamkeit funktioneller Inhaltsstoffe bzw. Lebensmittel bisher meist unberücksichtigt. Die enormen Fortschritte in der Genotypisierung und der genetischen Epidemiologie werden aber auch die Beurteilung der Wirksamkeit funktioneller Lebensmittel beeinflussen. So wird es zukünftig leicht möglich sein, retrospektiv zu prüfen, ob Probanden aufgrund ihrer Genetik als *responder* oder *non-responder* zu klassifizieren sind. Werden die Studien dann mit genetisch vorselektionierten *respondern* durchgeführt, ist der Wirksamkeitsnachweis eines Produkts wahrscheinlicher, effektiver und kostengünstiger zu führen. Damit sind wir auf dem Gebiet der personalisierten funktionellen Lebensmittel angekommen.

Literatur

- Angelopoulos TJ, Lowndes J (2008) ApoE genotype: impact on health, fitness and nutrition. *World Rev Nutr Diet* 98:77–93
- Chou CY et al. (2006) Structural and functional variations in human apolipoprotein E3 and E4. *J Biol Chem* 281:13333–13344
- Ginsberg G et al. (2009) Genetic Polymorphism in Glutathione Transferases (GST): Population distribution of GSTM1, T1, and P1 conjugating activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 12:389–439
- Jenning EH et al. (2009) Functional implications of genetic variation in human PPARgamma. *Trends Endocrinol Metab* 20:380–387
- Krebs JR (2009) The gourmet ape: evolution and human food preferences. *Am J Clin Nutr* 90:707S–711S
- McClung JP, Karl JP (2010) Vitamin D and stress fracture: the contribution of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Nutr Rev* 68:365–369
- 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
- Perry GH et al. (2007) Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet* 39:1256–1260
- Rebeck GW et al. (2002) Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the protective effects of ApoE2 and E3. *J Alzheimers Dis* 4:145–154
- Rudnicki M, Mayer G (2009) Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics* 10:463–476
- Siffert W (2005) G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes. *Annu Rev Med* 56:17–28
- Stranger BE et al. (2007) Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science* 315:848–853
- Sugimoto M et al. (2010) Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer. *World J Gastroenterol* 16:1188–1200
- Tishkoff SA et al. (2007) Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 39:31–40
- Tong Y et al. (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

Biofunktionalität der Lebensmittelinhaltsstoffe

Haller, D.; Grune, T.; Rimbach, G. (Hrsg.)

2013, XVIII, 347 S. 110 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-642-29373-3