

Les dimensions légales, éthiques et historiques de la nutrition personnalisée

L'alimentation personnalisée a pour objectif de formuler des recommandations de menu sur la base des données génomiques, dans le but de limiter le risque individuel de maladie et de réguler le poids. Même si de nos jours de plus en plus de données génétiques peuvent être générées dans des délais toujours plus courts, leur interprétation est très compliquée et prend beaucoup de temps. En outre, en Suisse, les analyses génétiques diagnostiques ne sont autorisées qu'en respectant certaines exigences qualitatives et seulement avec une habilitation correspondante de l'Office fédéral de la santé publique.

Suivant les groupes de population et les individus, le génome humain contient un nombre infini de variantes séquentielles, reflétant dans leur hétérogénéité la régularité de l'évolution. Selon le biotope et les conditions de vie d'une population, certaines variantes se sont imposées, permettant une meilleure survie. Avec le mélange des différentes ethnies, de plus en plus courant de nos jours, certaines variantes génétiques, qui étaient un avantage dans des conditions de vie précises, deviennent soudain un inconvénient et se transforment en facteurs de risque.

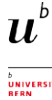
Ces dernières années, des études d'association pangénomiques (genom-wide association study, GWAS) ont identifié un large spectre de variantes de génomes de prédisposition qui, combinés à d'autres facteurs, comme les influences toxiques, les infections, voire l'alimentation, entraînent un risque de surpoids, d'hypertension ou de diabète par exemple. Mais prise isolément, chacune de ces variantes a un effet difficilement mesurable sur un individu précis. Une alimentation « personnalisée suivant la génétique » doit donc être adoptée avec prudence et ne garantit en rien une silhouette de rêve et une santé parfaite. Le mode de vie reste la référence.

Prof. Dr. Sabina Gallati, Inselspital

Steht mein Menu in den Genen ?

Regulatorische, ethische und historische Dimensionen der personalisierten Ernährung

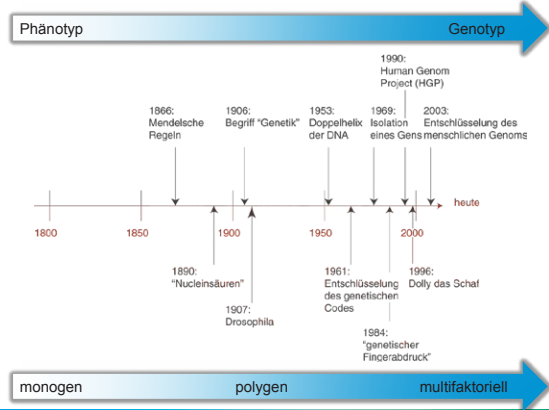
Prof. Dr. Sabina Gallati



Abteilung für Humangenetik
Universitätsklinik für Kinderheilkunde

01. September 2016

Genetik gestern und heute



Nutrigenomik - Nutrigenetik

- Erforschung der Wechselwirkung zwischen Genen und Nahrung
- Nutrigenomik
 - Untersucht direkte und indirekte Einflüsse der Nahrung auf das Genom, auf die Genexpression und auf deren epigenetische Kontrolle
- Nutrigenetik
 - Untersucht die Zusammenhänge zwischen genetischer Varianz und deren Auswirkung auf ernährungsbedingte Prozesse

Gesetz für genetische Untersuchungen am Menschen (GUMG)

- Seit dem 01. April 2007 in Kraft, aktuell in Revision.
- Zweck:
 - Schutz von **Menschenwürde** und **Persönlichkeit**
 - Verhinderung von **Missbrauch** genetischer Untersuchungen und genetischer Daten
 - Sicherung der **Qualität** genetischer Untersuchungen und deren Interpretation

GUMG²

- Art. 5 - Zustimmung
 - Genetische Untersuchungen dürfen nur durchgeführt werden, sofern die betroffene Person **frei** und **nach hinreichender Aufklärung** zugestimmt hat.
- Art. 6 - Recht auf Nichtwissen
 - Jede Person hat das Recht, die Kenntnisnahme von Informationen über ihr Erbgut zu verweigern.
- Art. 8 - Bewilligung
 - Wer zytogenetische oder molekulargenetische Untersuchungen durchführen will, benötigt eine **Bewilligung** der zuständigen Bundesstelle.

GUMG³

- Art. 10 - Genetische Untersuchungen bei Personen
 - ¹Genetische Untersuchungen dürfen bei Personen nur durchgeführt werden, wenn sie einem **medizinischen Zweck** dienen und das **Selbstbestimmungsrecht** gewahrt wird.
 - ²Bei einer urteilsunfähigen Person darf eine genetische Untersuchung nur durchgeführt werden, wenn sie zum Schutz ihrer Gesundheit notwendig ist.
- Art. 13 - Veranlassen genetischer Untersuchungen
 - Genetische Untersuchungen **dürfen nur von Ärztinnen und Ärzten veranlasst werden**, die zur selbstständigen Berufsausübung oder zur Berufsausübung unter Aufsicht befugt sind.
- Art. 14 - Genetische Beratung
 - genetische Untersuchungen müssen **vor und nach** ihrer Durchführung von einer **nichtdirektiven, fachkundigen genetischen Beratung** begleitet sein.

Bedeutung der genetischen Beratung

- Im Mittelpunkt stehen die **individuellen Probleme** der Ratsuchenden
- Die genetische Beratung beinhaltet **fachspezifische** und **psychologische** Aspekte.
- Ratsuchende sollen eine **tragfähige Entscheidung** treffen können, die ihren Wertvorstellungen entspricht.
- Die persönliche Situation der Ratsuchenden, wie z.B. **Weltanschauung**, **religiöse** und **ethische** Vorstellungen müssen berücksichtigt werden.
- Komplizierte und komplexe Inhalte müssen **gut verständlich** kommuniziert werden

Genests gestern und heute

- Bisher mehrheitlich gezielter Nachweis pathogener Mutationen für monogene Erbkrankheiten
 - Diagnose-Sicherung bzw. -Ausschluss (prä- und postnatal)
 - Bestimmung des Trägerstatus
 - Prognose, Therapie, Familienplanung
- Heute beinhalten Genests
 - Sequenzierungen ganzer Gene
 - Hochdurchsatz-Genotypisierungen (SNP-Analysen)
 - Invasive und nicht-invasive Pränataldiagnostik
 - Präimplantationsdiagnostik
 - Populationsspezifische Trägerscreenings
 - Exom- und Genom-Analysen mittels Mikroarrays und Hochdurchsatz-Sequenzierung (NGS)

NGS – Anwendungen in der Diagnostik

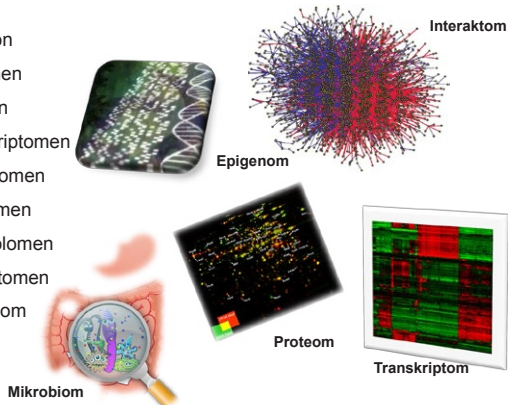
- Gen-Panel
 - Alle für einen Phänotyp bekannten Gene werden gleichzeitig sequenziert und analysiert > z.B. alle Eisenstoffwechsel-Gene oder alle Gene, die mit Herzerkrankungen assoziiert sind
- Exom-Sequenzierung
 - Alle kodierenden Bereiche (Exone) des menschlichen Genoms
- Genom-Sequenzierung
 - **Auswertung und Interpretation sind sehr aufwendig !**

Die Flut der NGS-Daten

- *Whole genome sequencing*
 - Detektiert 3-4 Millionen Sequenzvarianten
 - Davon sind 30'000-50'000 in Exons von Protein kodierenden Genen lokalisiert.
- *Whole exome sequencing*
 - ~ 20'000 Gene, 180'000 Exons ~ 1% des Genoms
 - > 13'500 SNVs / Person, davon sind > 85% selten
 - 1-2% Risiko, eine für Krebs prädisponierende Mutation zu detektieren
- Das klinische Exom:
 - Summe aller Gene, die bisher als mit einer Krankheit assoziiert beschrieben wurden
 - > 4'800 Gene, > 60'000 Exons, ~ 0.4% des Genoms
 - ~ 8'000 Sequenzvarianten
- Gen-Panels variieren von ≤ 10 bis zu mehreren 100 Genen

Omics-Aera

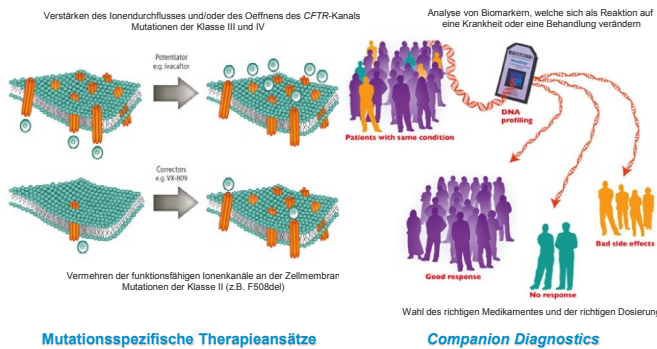
- Analyse von
 - Genomen
 - Exomen
 - Transkriptomen
 - Epigenomen
 - Proteomen
 - Metabolomen
 - Interaktomen
 - Mikrobiom



Neue Entwicklungen

- Bedeutung
 - Signifikante Erweiterung/Verbesserung der Diagnostik
 - > mehr Information, weniger Kosten
 - > neue Therapieansätze
 - Generieren von riesigen Datenmengen
 - > Missverhältnis zwischen Identifikation und Interpretation > Zufallsbefunde (*incidental findings*)
- Probleme / Klärungsbedarf
 - Umfassendere, komplexere Aufklärung > Herausforderung für Berater und Patient
 - Über welche Ergebnisse will der Patient informiert werden, über welche nicht ?
 - Aufbewahrung der genetischen Informationen

Personalisierte Medizin



Personalisierte Ernährung

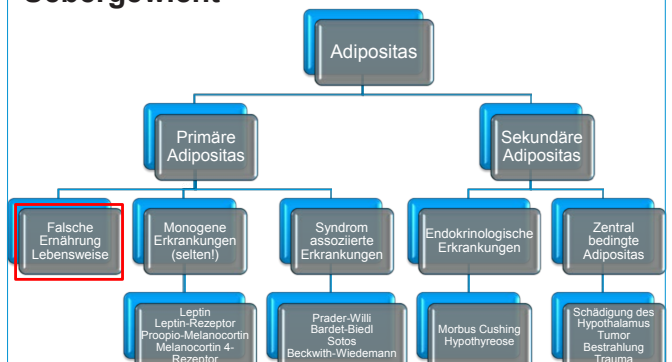
- Empfehlungen zum Menüplan basierend auf persönlichen genomischen Daten
- Minimieren des individuellen Erkrankungsrisiko
- Regulierung des Gewichts
 - Gründe für Gewichtsprobleme
 - Genetische Prädisposition
 - Lebensbedingungen / Lebensstil
 - Mangelernährung > Drittweltländer
 - Uebergewicht > Industriestaaten

Monogene Gedeihstörungen

- Untergewicht
 - Cystische Fibrose (CF) > *CFTR*
 - Diabetes insipidus > *AVP, AVPR2, AQP2*
 - Galaktosämie > *GALT*
 - u.a.m.
- Uebergewicht
 - Verschiedene Syndrome
 - Defekte im Leptin-Melanocortin-Pathway

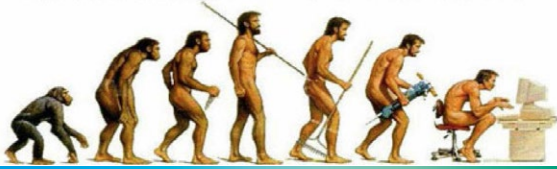


Uebergewicht



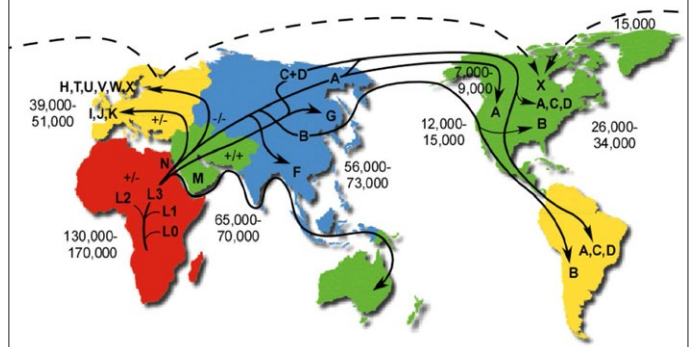
Evolution

- Evolution ist die Veränderung der vererbaren Merkmale (Gene) einer Population von Lebewesen von Generation zu Generation.
- Durch Mutationen entstehen unterschiedliche Varianten (Allele) dieser Gene, die veränderte oder neue Merkmale verursachen können.
> Genetische Variabilität
- Evolution findet statt, wenn sich die Häufigkeit dieser Allele in einer Population ändert > natürliche Selektion oder Gendrift.



mtDNA-Migration

<http://www.mitomap.org>

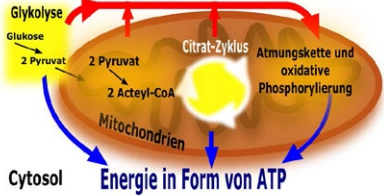


Mitochondrien – Kraftwerke der Zelle

Adipositas entsteht durch ein Energie-Ungleichgewicht:
Energie-Zufuhr > Energie-Verbrauch = Fettsanreicherung

Stoffwechsel: Abbau der Glukose bringt Energie

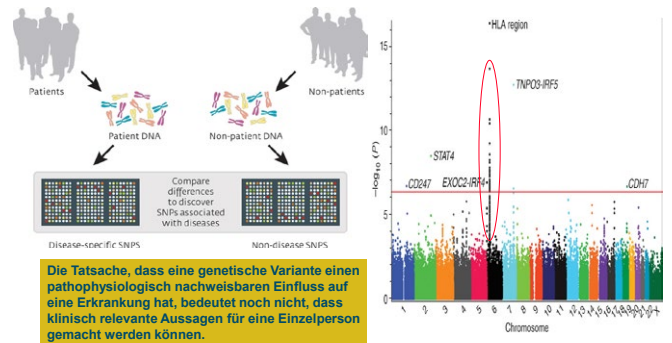
Redoxäquivalente NADH+H⁺/FADH₂



- Haplogruppe X ist assoziiert mit einem tiefen BMI und wenig Körperfett. Yang T-L et al 2011
- 3 mtDNA-Varianten in Genen, die in die Oxidative Phosphorylierung involviert sind, resultierten in einem Energie effizienten Metabolismus bei den Pima-Indianern > heute prädisponieren sie zu Adipositas. Srikar C et al 2006
- Varianten im UCP2-Gen, einem mitochondrialen Transporter-Protein, erhöhen das Risiko für Adipositas. Martinez-Hervas S et al 2012, Labruna G et al 2011

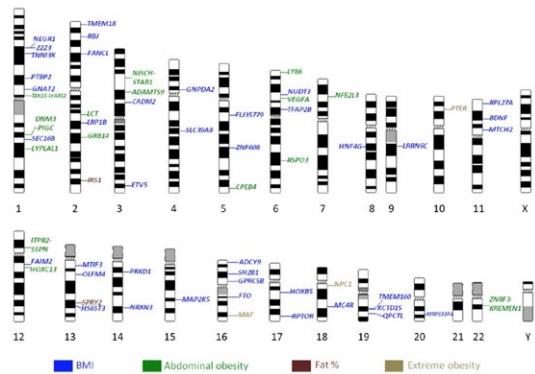
Mitochondrien spielen eine Schlüsselrolle!

Genome wide association studies (GWAS)



Die Tatsache, dass eine genetische Variante einen pathophysiologisch nachweisbaren Einfluss auf eine Erkrankung hat, bedeutet noch nicht, dass klinisch relevante Aussagen für eine Einzelperson gemacht werden können.

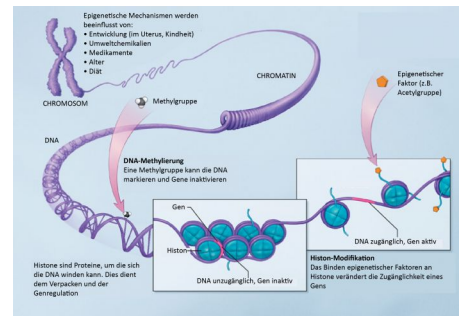
Adipositas assoziierte Gene



Albuquerque D et al. 2015, Mol Genet Genomics 290: 1191-1221

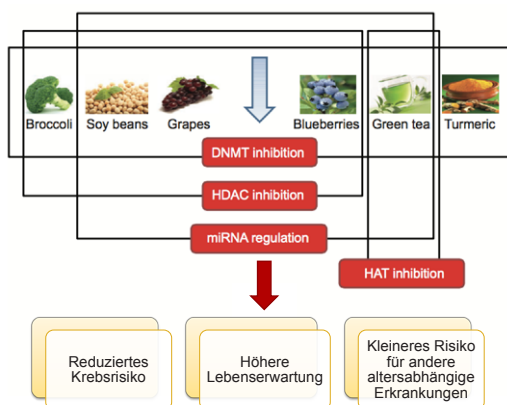
Epigenetik

- Epigenetische Merkmale sind Veränderungen an der DNA und am Chromatin, die der Genregulation dienen
- Sie werden zum Teil vererbt, können aber auch durch Umwelteinflüsse verändert werden



GenSuisse, Science aktuell, März 2013

Epigenetische Ernährungsfaktoren



Take home message

- Keine gesundheitsrelevante genetische Testung ohne begleitende Beratung!
- Keine genetische Testung bei Urteilsunfähigen (z.B. Kinder)**, solange nicht ihre Gesundheit unmittelbar betroffen ist!
- Wer genetische Untersuchungen anbieten will, benötigt eine Bewilligung vom Bundesamt für Gesundheit (BAG)
- Monogene oder Syndrom assoziierte Erkrankungen, die mit schlechtem Gedeihen bzw. Adipositas einhergehen, sind selten und erfordern eine Abklärung durch die entsprechenden Fachspezialisten und die Genetiker
- Die weltweit verbreitete und zunehmende Adipositas ist eine **multifaktorielle** Erkrankung, die einer sehr komplexen Abklärung bedarf
- Jede genetische Prädisposition zur Adipositas kann sich nur in einer Ernährungsumwelt mit einem Überfluss an Nahrungsenergie ausprägen.
- Oder umgekehrt: Eine reduzierte Kalorienaufnahme vermindert das Risiko für altersbedingte Erkrankungen und verbessert Lebensqualität und Lebenserwartung.
- Eine ausgewogene, nicht zu kalorienreiche Ernährung sowie ein adäquater Lebensstil führen wahrscheinlich rascher und erfolgreicher zum Ziel als aufwendige, schwer interpretierbare genetische Analysen



Du bist, was Du isst
oder
Du isst, wie Du bist



Lasst uns sehen,
was die Zukunft
bringt...



Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit !