Regulatorische, ethische und historische Dimensionen der personalisierten Ernährung

Personalisierte Ernährung hat zum Ziel, basierend auf persönlichen genomischen Daten, Empfehlungen zum Menueplan abzugeben, um das individuelle Erkankungsrisiko zu minimieren und das Gewicht zu regulieren. Auch wenn heutzutage immer mehr genetische Daten in immer kürzerer Zeit generiert werden können, bedeutet deren Interpretation eine enorm zeitaufwendige und komplexe Herausforderung. Zudem darf in der Schweiz nur diagnostische genetische Untersuchungen durchführen, wer ganz bestimmte Qualitätsanforderungen erfüllt und vom Bundesamt für Gesundheit eine entsprechende Bewilligung erhält.

Das menschliche Genom enthält eine Unzahl an Sequenzvarianten, die von Bevölkerungsgruppe zu Bevölkerungsgruppe und von Individuum zu Individuum unterschiedlich sind und in ihrer Heterogenität die Gesetzmässigkeiten der Evolution wiederspiegeln. Je nach Lebensraum und –bedingungen einer Population haben sich diejenigen Varianten durchgesetzt, welche ein besseres Ueberleben erlaubten. Bei Durchmischung der verschiedenen Ethnien, wie dies heute mehr und mehr geschieht, können sich genetische Varianten, welche unter bestimmten Lebensbedingungen einen Vorteil bedeuten, plötzlich als nachteilig, als Risikofaktoren erweisen.

Mittels genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurde in den letzten Jahren ein breites Spektrum an prädisponierenden Genom-Varianten identifiziert, welche im Zusammenspiel mit anderen beeinflussenden Faktoren, wie z.B. toxische Einwirkungen, Infektionen und eben auch Ernährung, ein Risiko für Uebergewicht, Bluthochdruck, Diabetes u.a.m. bedeuten. Für sich allein hat jedoch jede dieser Varianten kaum einen messbaren Effekt auf das einzelne Individuum. Eine Ernährung nach „genetischem Mass“ ist deshalb mit Vorsicht zu geniessen und kein Garant für eine Idealfigur und ein langes gesundes Leben – richtungsweisend ist nach wie vor der Lebensstil.

Prof. Dr. Sabina Gallati, Inselspital

Sabina Gallati studierte an der Universität Bern Biologie mit dem Schwerpunkt Genetik. Nach mehreren Forschungsaufenthalten in London (UK), Boston (USA), Würzburg (D) und Quantico (USA) etablierte sie an der Universitätsklinik für Kinderheilkunde des Inselspitals die Einheit «molekulargenetische Diagnostik», die sie über die Jahre zur Abteilung für Humangenetik ausbaute. Seit 2003 leitet sie diese Abteilung als Extraordinaria für Humangenetik und erfüllt in dieser Funktion zusammen mit ihrem Team Aufgaben in Dienstleistung, wie genetische Beratungen und prä- und postnatale genetische Untersuchungen, in von SNF und Stiftungen unterstützter Forschung und in der Lehre im Rahmen von Vorlesungen, Praktika und Betreuung von Master- und Doktorarbeiten. Zudem ist sie seit 2007 Präsidentin der Nationalen Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMEK).

Steht mein Menu in den Genen ?
Regulatorische, ethische und historische Dimensionen der personalisierten Ernährung

Prof. Dr. Sabina Gallati

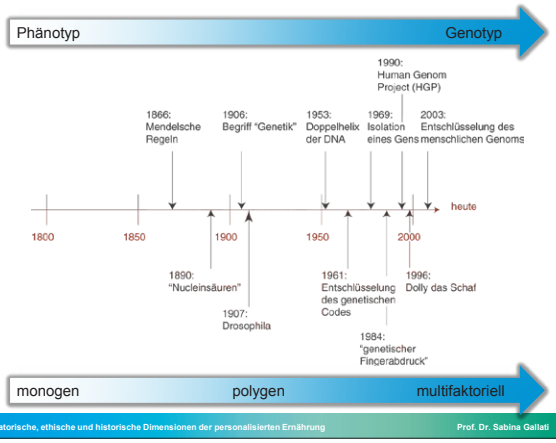
INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

UNIVERSITÄT BERN

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

GUMG[2]

- 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
  - [1]Wer zytogenetische oder molekulargenetische Untersuchungen durchführen will, benötigt eine Bewilligung der zuständigen Bundesstelle.

GUMG[3]

- Art. 10 - Genetische Untersuchungen bei Personen
  - [1]Genetische Untersuchungen dürfen bei Personen nur durchgeführt werden, wenn sie einem medizinischen Zweck dienen und das Selbstbestimmungsrecht gewahrt wird.
  - [2]Bei 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

Gentests 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 Gentests
  - 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

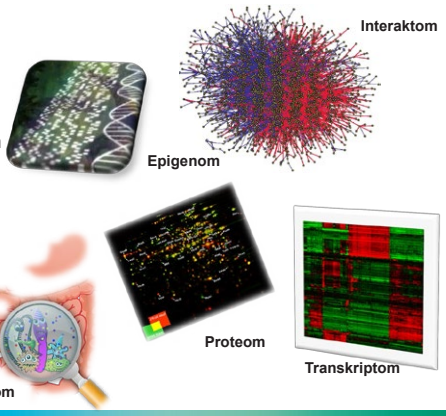
- Gen-Panel
  - Alle für einen Phänotyp bekannten Gene werden gleichzeitig sequenziert und analysiert > z.B. alle Eisenstoffwechsel-Gene oder alle Gene, die mit Herzerkrankungen assoziiert sind
- Exom-Sequenzierung
  - Alle kodierenden Bereiche (Exone) des menschlichen Genoms
- Genom-Sequenzierung
-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

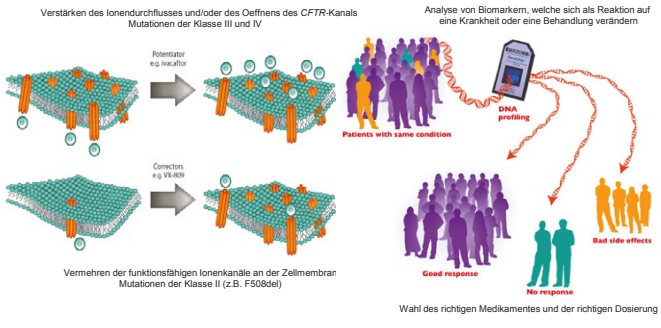
- Analyse von
  - Genomen
  - Exomen
  - Transkriptomen
  - Epigenomen
  - Proteomen
  - Metabolomen
  - Interaktomen
  - Mikrobiom



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



Mutationsspezifische Therapieansätze ***Companion Diagnostics***

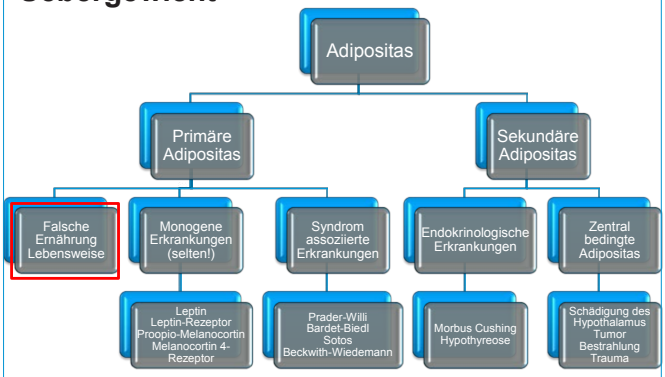
Personalisierte Ernährung

- Empfehlungen zum Menuplan 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

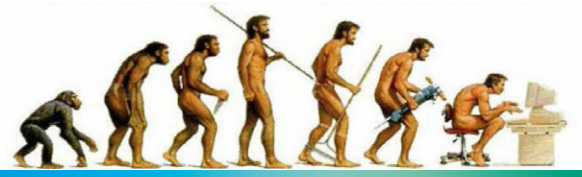
- Untergewicht
  - Cystische Fibrose (CF) > *CFTR*
  - Diabetes insipidus > *AVP*, *AVPR2*, *AQP2*
  - Galaktosämie > *GALT*
  - u.a.m.
- Uebergewicht
  - Verschiedene Syndrome
  - Defekte im Leptin-Melanocortin-Pathway

Uebergewicht



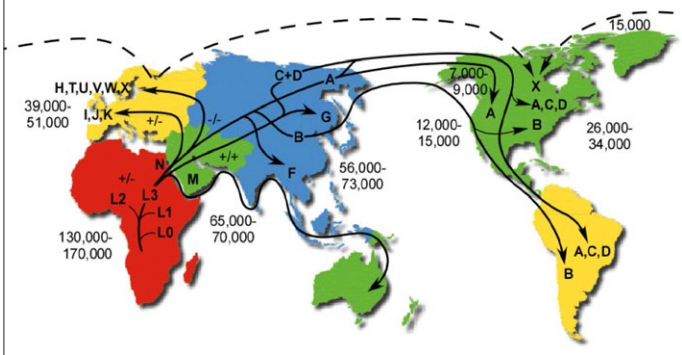
Evolution

- Evolution ist die Veränderung der vererbbaren 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



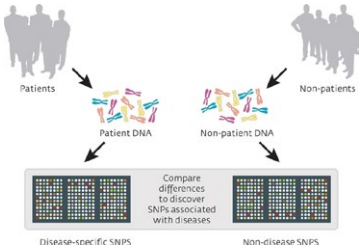
Mitochondrien – Kraftwerke der Zelle

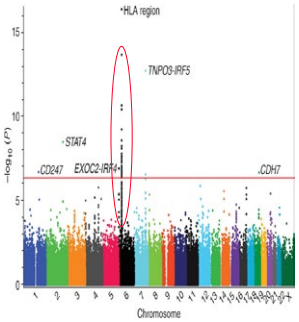
Adipositas entsteht durch ein Energie-Ungleichgewicht:
Energie-Zufuhr > Energie-Verbrauch = Fettanreicherung

- 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 !

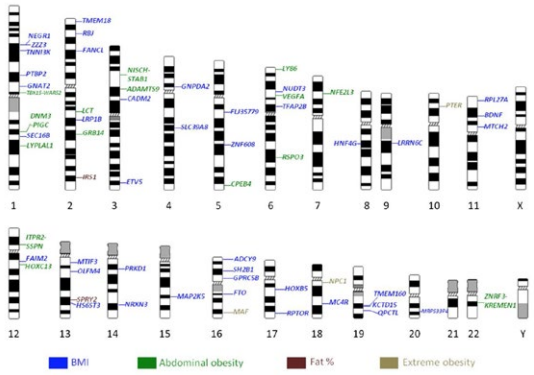
Genome wide association studies (GWAS)





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.

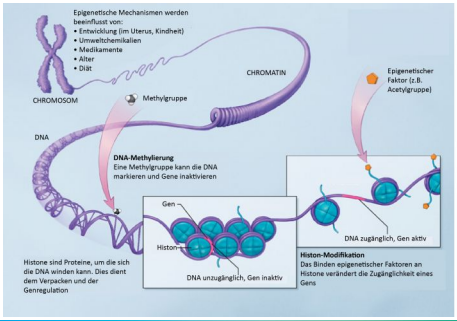
Adipositas assoziierte Gene



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

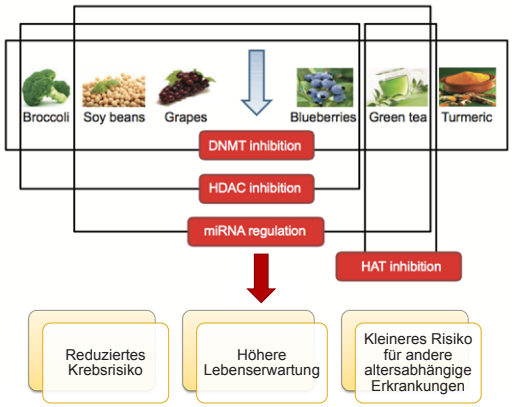
Epigenetik

- 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 !