

Genetics meets Metabolomics

Eine genomweite Assoziationsstudie mit Stoffwechselprodukten

KARSTEN SUHRE^{1, 2}, CHRISTIAN GIEGER³

¹INSTITUT FÜR BIOINFORMATIK UND SYSTEMBIOLOGIE, HELMHOLTZ ZENTRUM MÜNCHEN, NEUHERBERG

²FAKULTÄT FÜR BIOLOGIE, LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT, MÜNCHEN

³INSTITUT FÜR EPIDEMIOLOGIE, HELMHOLTZ ZENTRUM MÜNCHEN, NEUHERBERG

Eine Assoziationsstudie mit metabolischen Phänotypen identifiziert in der Bevölkerung häufige genetische Varianten mit hoher Penetranz in Stoffwechselgenen. Diese Ergebnisse sind ein erster Schritt in Richtung personalisierter Medizin und Ernährung.

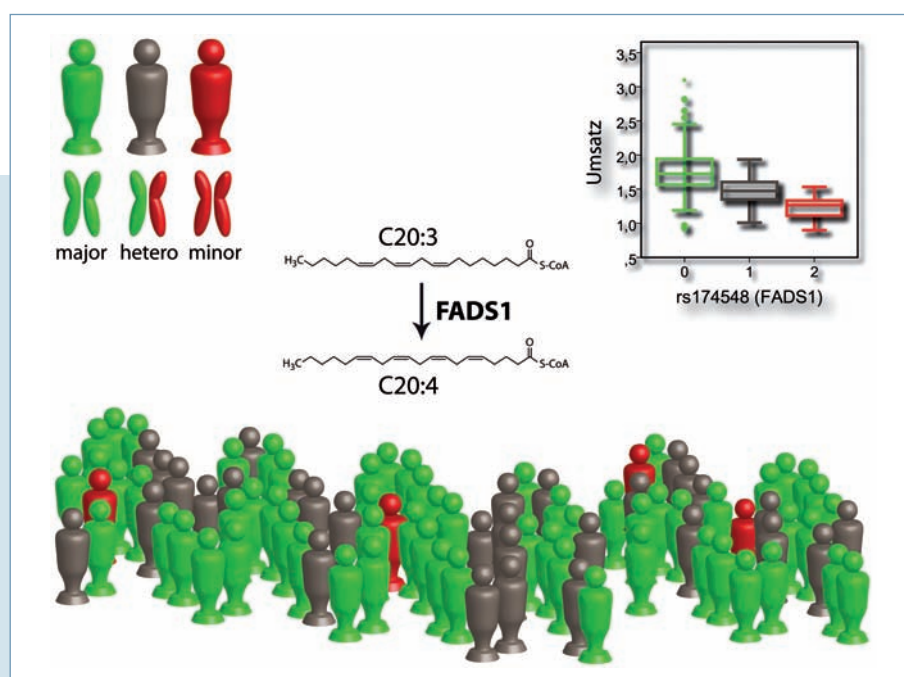
A genome-wide association study with metabolic traits identifies frequent genetic variants with large effect sizes in enzyme coding genes. These findings represent a first step toward personalized medication and nutrition.

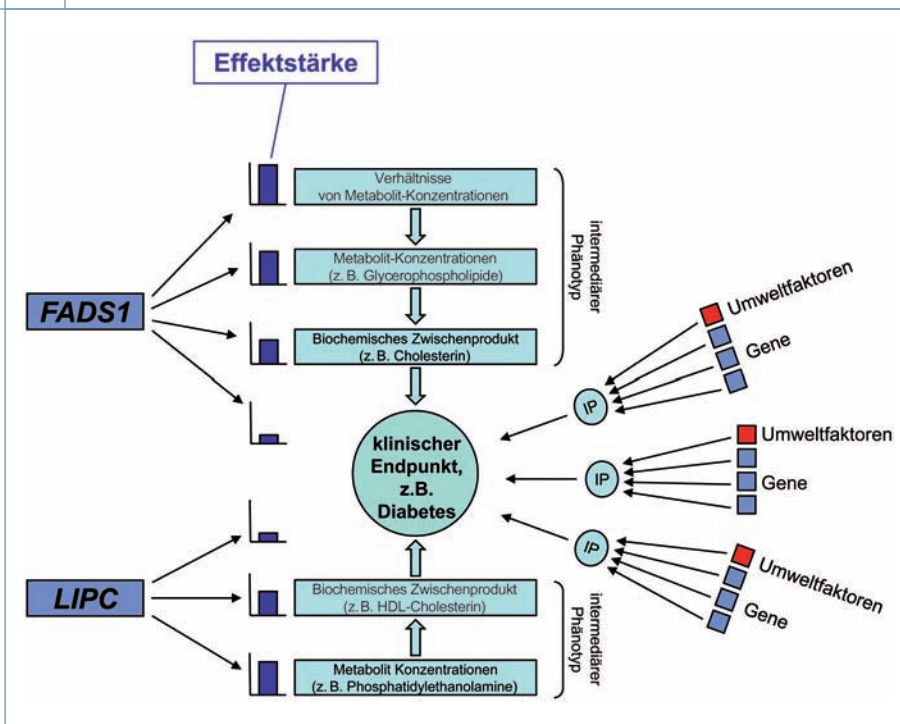
■ Stoffwechsel-Erkrankungen, insbesondere der immer häufiger auftretende Typ-2-Diabetes, sind Folgen eines komplexen Zusammenspiels aus genetischer Veranlagung und ungünstigen Lebensbedingungen, allen voran unausgewogene und übermäßige Ernährung sowie mangelnde körperliche Aktivität. Jedoch scheinen einige Menschen bei ähnlich risikoreicher Lebensweise eher an Diabetes zu erkranken als andere. Es stellt sich daher die Frage nach der Identifizierung genetischer Varianten, die unterschiedliche metabolische Kapazitäten des Organismus verursachen. Durch die Kombination von umfassenden genetischen und metabolischen Informatio-

nen identifizierten Gieger *et al.*^[1] genetische Varianten (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) in mehreren Enzymgenen, deren Proteine wichtige Aufgaben im Stoffwechsellhaushalt von Fetten und Kohlenhydraten des Körpers erfüllen. Personen, die sich durch derartige Genvarianten voneinander unterscheiden, weisen gleichzeitig eine sehr unterschiedliche Aktivität der betroffenen Enzyme auf, was sich in stark unterschiedlichen

Metaboliten-Konzentrationen und enzymatischen Umsatzraten niederschlägt. Anders ausgedrückt handelt es sich hierbei um Personen mit genetisch bedingten unterschiedlichen Metaboliten-Mustern (Metabotypen; **Abb. 1**). Diese Situation ist vergleichbar mit den unterschiedlichen Ausprägungen der Haarfarbe: Auch diese ist bekanntlich auf genetische Variationen zurückzuführen. Rothaarige Personen reagieren z. B. sensibler auf Sonneneinstrahlung als dunkelhaarige. Ähnlich könnte es sich bei den hier identifizierten genetischen Variationen verhalten, die für unterschiedliche Metabotypen verantwortlich sind: Während die eine Gruppe auf „metabolischen Stress“, z. B. in Form einer kurzfristigen Nahrungskarenz oder fettreicher Nahrung, relativ robust reagieren kann, kommt es in der anderen Gruppe möglicherweise zu mehr oder minder ausgeprägten körperlichen Beeinträchtigungen, deren genaues Ausmaß nun in Folgestudien studiert werden kann. Im Gegensatz zur Haarfarbe, die sich dem Betrachter bereits auf den ersten Blick erschließt, ist es jedoch im Falle des Metabolismus wesentlich aufwändiger, den Einfluss zu identifizieren, den die jeweilige

► **Abb. 1:** Der „genetisch bestimmte Metabotyp“, hier dargestellt am Beispiel des FADS1-Gens, ist ein genetischer Polymorphismus, der mit einem metabolischen Phänotyp assoziiert ist (z. B. eine Genotyp-abhängige enzymatische Umsatzrate). FADS1 katalysiert die Synthese von Arachidonoyl-CoA (C20:4), welches eine zentrale Rolle in verschiedenen physiologischen Prozessen des Körpers spielt. Die genetische Variante im FADS1-Gen tritt in der Bevölkerung relativ oft auf, mit einer Häufigkeit des seltenen Allels von mehr als 27 Prozent. Homozygote des häufigen Allels haben eine bis zu 50 Prozent höhere enzymatische Umsatzrate dieser Reaktion als Träger von zwei seltenen Allelen. Damit ergeben sich potenzielle Anwendungen sowohl in der Diagnose als auch in der personalisierten Medizin.





▲ **Abb. 2:** Bei komplexen Erkrankungen sind zahlreiche Gene sowie deren Interaktionen mit diversen Umweltfaktoren an der Entwicklung eines klinischen Phänotyps beteiligt. Eine direkte Assoziation zwischen den individuellen Einflussfaktoren und dem klinischen Endpunkt, z. B. Diabetes, ist daher oft schwer zu entdecken. Es ist oft einfacher, zunächst Assoziationen mit „intermediären Phänotypen“ (IP) nachzuweisen. Je näher diese IPs funktionell mit den ursächlichen Genvarianten verbunden sind, desto größer ist die Effektstärke der Assoziation. Die in dieser Studie identifizierten genetischen Varianten in LIPC und FADS1 waren bereits durch eine Assoziation mit klinischen Parametern bekannt, FADS1 allerdings nur bis zu einem Grad, der es nicht sofort für eine Folgestudie qualifiziert hätte. Interessanterweise assoziieren beide Gene auch schwach (p -Wert $< 0,05$) mit verschiedenen klinischen Endpunkten (aus [1]).

Genvariante im Stoffwechsel des Betroffenen spielt. Erst durch neuere Entwicklungen in der Metabolomik können solche Fragestellungen nun angegangen werden. Mit dieser Studie gelang es erstmals, mehrere solcher Zusammenhänge durch eine genomweite Analyse herauszukristallisieren. Solche so genannten „genetisch bedingten Metabotypen“ könnten in Zukunft zur Vorhersage von Risiken hinsichtlich bestimmter medizinischer Phänotypen, möglicher Reaktionen auf Medikamentenbehandlung, Ernährungs- oder Umwelteinflüssen genutzt werden.

Durchführung der Studie

Möglich wurde diese Studie durch den kombinierten Einsatz moderner Hochdurchsatz-Messmethoden im Bereich der Genetik und der Metabolomik. Dabei wurden die Konzentrationen von mehreren hundert bekannten Stoffwechselprodukten (Metaboliten) als Auftragsforschung von der Innsbrucker Firma Biocrates Life Sciences AG auf deren patentierter Tandem-Massenspektrometrie-Plattform quantitativ bestimmt^[2, 3]. Diese Profile von 284 männlichen Personen im Alter von über 55 Jahren wurden in einer genetischen Assoziationsstudie auf einen möglichen

Zusammenhang mit mehr als 100.000 häufigen DNA-Varianten (SNPs) untersucht. Dies wurde erreicht durch den Einsatz des Affymetrix 500K Genotyping Array-Sets, welches das gesamte Genom einer Person mit insgesamt 500.000 SNPs abdeckt und diese in einem einzelnen Experiment bestimmen kann (in dieser Studie wurden jedoch nur diejenigen SNPs betrachtet, die mit einer Häufigkeit von mehr als 20 Prozent in der Bevölkerung vorkommen). Die Analysen wurden am Genomanalysezentrum des Helmholtz Zentrums München durchgeführt. Grundlage dieser Studie bildeten Blutproben von Teilnehmern der populationsbasierten KORA-Studie (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg)^[4-7].

Ergebnisse der Studie

Insgesamt wurden in dieser Studie mehrere genetische Varianten in Enzymgenen („genetisch bestimmte Metabotypen“) identifiziert, die eindeutig mit der beobachteten Variation im Metabolithaushalt in Verbindung gebracht werden konnten. Überraschend waren die besonders hohen Effektstärken, das heißt die quantitativen Unterschiede bei Personen mit verschiedenen genetischen Varianten. Diese

erklärten bis zu 12 Prozent der beobachteten Varianz in den Metaboliten-Konzentrationen und sogar bis zu 28 Prozent der Varianz in den geschätzten enzymatischen Umsatzraten. Vier der identifizierten genetischen Varianten liegen in Schlüsselenzymen des Fettstoffwechsels: SCAD und MCAD katalysieren den Abbau der kurz- und mittelkettigen Fettsäuren in der β -Oxidation, die hepatische Lipase LIPC initiiert den Triglyceridabbau, und FADS1 liegt zentral im Stoffwechsel der mehrfach ungesättigten langkettigen Fettsäuren in der Synthese der Arachidonsäure. Interessanterweise wurden einige dieser genetischen Varianten bereits in vorherigen Assoziationsstudien mit Störungen in klinischen Parametern, wie HDL- und LDL-Cholesterin, in Verbindung gebracht^[8, 9]. Allerdings waren in diesen Studien wesentlich größere Probandenzahlen zur eindeutigen Identifizierung eines Zusammenhangs notwendig, als dies hier der Fall ist. Eine systematische Kombination mit Daten aus Assoziationsstudien mit Metabolomik-Parametern könnte daher in Zukunft die Sensitivität von Assoziationsstudien mit klinischen Endpunkten stark erhöhen (**Abb. 2**).

Biomedizinische Anwendung

Als Prototyp eines genetisch bestimmten Metabotypen ist eine genetische Variante im Gen *FADS1* zu nennen (**Abb. 1**). Diese war bereits aus vorherigen Studien bekannt, unter anderem durch ihre Assoziation mit dem Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom^[10] sowie als moderierender Faktor in einer Assoziation von Stillen mit Muttermilch und erhöhtem Intelligenzquotient^[11]. Es ist zu vermuten, dass weitere der hier identifizierten genetisch bestimmten Metabotypen ebenfalls als genetische Einflussfaktoren bei verschiedensten Erkrankungen eine Rolle spielen. So könnten homozygote Träger der seltenen Variante von SCAD und MCAD eine weniger effiziente β -Oxidation aufweisen als Träger der häufigen Variante, was sich beispielsweise durch ein frühzeitigeres Ermüden bei Ausdauersportarten manifestieren könnte. Ebenso ist ein Genotyp-abhängiges unterschiedliches Ansprechen auf Medikamente zu erwarten, die auf Fettstoffwechselwege zielen, in denen die hier identifizierten Enzyme liegen. Eine Einbeziehung dieser Genotypen in Wirksamkeitsuntersuchungen solcher Medikamente könnte daher zu verbesserten Ergebnissen führen (Identifizierung von *Non-Respondern* auf Genebene). Zukünftige Assoziationsstudien mit Metabolomik-Parametern, insbe-

sondere in größeren Kohorten, unter variierenden Ernährungsbedingungen und mit einem erweiterten Metabolitenspektrum sollten es ferner erlauben, weitere „genetisch bestimmte Metabotypen“ wie die hier beschriebenen zu identifizieren, und damit die Grundlage für gezielte Untersuchungen von Gen-Umwelt-Interaktionen zu legen, von denen nicht zuletzt die Diabetesforschung profitieren wird. ■

Literatur

- [1] Gieger, C., Geistlinger, L., Altmaier, E., Hrade de Angelis, M., Kronenberg, F., Meitinger, T., Mewes, H. W., Wichmann, H. E., Weinberger, K. M., Adamski, J., Illig, T., Suhre, K. (2008): Genetics meets metabolomics: a genome-wide association study of metabolite profiles in human serum. *PLoS Genet.* 4: e1000282.
- [2] Weinberger, K. M., Graber, A., Katzenberger, J. (2006): Targeted Metabolomics. *BIOSpektrum* 2: 231–232.
- [3] Altmaier, E., Ramsay, S. L., Graber, A., Mewes, H. W., Weinberger, K. M., Suhre, K. (2008): Bioinformatics analysis of targeted metabolomics – uncovering old and new tales of diabetic mice under medication. *Endocrinology* 149: 3478–3489.
- [4] Döring, A., Gieger, C., Mehta, D., Gohlke, H., Prokisch, H., Coassin, S., Fischer, G., Henke, K., Klopp, N., Kronenberg, F., Paulweber, B., Pfeufer, A., Roszkopf, D., Volzke, H., Illig, T., Meitinger, T., Wichmann, H. E., Meisinger, C. (2008): SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat. Genet.* 40: 430–436.
- [5] Heid, I. M., Boes, E., Müller, A. M., Kollerits, B., Lamina, C., Coassin, S., Gieger, C., Döring, A., Klopp, N., Frikke-Schmidt, R., Tybjaerg-Hansen, A., Brandstätter, A., Meitinger, T., Wichmann, H. E., Kronenberg, F. (2008): Genome-wide association analysis of high-density lipoprotein cholesterol in the population-based KORA Study sheds new light on intergenic regions. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 1: 10–20.
- [6] Pfeufer, A., Sanna, S., Arking, D. E., Muller, M., Gateva, V., Fuchsberger, C., Ehret, G. B., Orru, M., Pattaro, C., Kottgen, A., Perz, S., Usala, G., Barbalic, M., Li, M., Putz, B., Scuteri, A., Prineas, R. J., Sinner, M. F., Gieger, C., Najjar, S. S., Kao, W. H., Muhleisen, T. W., Wei, M., Happle, C., Mohlenkamp, S., Crisponi, L., Erbel, R., Jockel, K. H., Naitza, S., Steinbeck, G., Marroni, F., Hicks, A. A., Lakatta, E., Muller-Myhsok, B., Pramstaller, P. P., Wichmann, H. E., Schlessinger, D., Boerwinkle, E., Meitinger, T., Uda, M., Coresh, J., Kaab, S., Abecasis, G. R., Chakravarti, A. (2009): Common variants at ten loci modulate the QT interval duration in the QTSCD Study. *Nat. Genet.* doi:10.1038/ng.362.

- [7] Wichmann, H. E., Gieger, C., Illig, T. (2005): KORA – resource for population genetics, controls and a broad spectrum of disease phenotypes. *Gesundheitswesen* 67 Suppl. 1: 26–30.
- [8] Kathiresan, S., Melander, O., Guiducci, C., Surti, A., Burt, N. P., Rieder, M. J., Cooper, G. M., Roos, C., Voight, B. F., Havulinna, A. S., Wahlstrand, B., Hedner, T., Corella, D., Tai, E. S., Ordoas, J. M., Berglund, G., Vartiainen, E., Jousilahti, P., Hedblad, B., Taskinen, M. R., Newton-Cheh, C., Salomaa, V., Peltonen, L., Groop, L., Altshuler, D. M., Orho-Melander, M. (2008): Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat. Genet.* 40: 189–197.
- [9] Willer, C. J., Sanna, S., Jackson, A. U., Scuteri, A., Bonnycastle, L. L., Clarke, R., Heath, S. C., Timpson, N. J., Najjar, S. S., Stringham, H. M., Strait, J., Duren, W. L., Maschio, A., Busonero, F., Mulas, A., Albai, G., Swift, A. J., Morken, M. A., Narisu, N., Bennett, D., Parish, S., Shen, H., Galan, P., Meneton, P., Hercberg, S., Zelenika, D., Chen, W. M., Li, Y., Scott, L. J., Scheet, P. A., Sundvall, J., Watanabe, R. M., Nagaraja, R., Ebrahim, S., Lawlor, D. A., Ben-Shlomo, Y., Davey-Smith, G., Shuldiner, A. R., Collins, R., Bergman, R. N., Uda, M., Tuomilehto, J., Cao, A., Collins, F. S., Lakatta, E., Lathrop, G. M., Boehnke, M., Schlessinger, D., Mohlke, K. L., Abecasis, G. R. (2008): Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat. Genet.* 40: 161–169.
- [10] Brookes, K. J., Chen, W., Xu, X., Taylor, E., Asherson, P. (2006): Association of fatty acid desaturase genes with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 60: 1053–1061.
- [11] Caspi, A., Williams, B., Kim-Cohen, J., Craig, I. W., Milne, B. J., Poulton, R., Schalkwyk, L. C., Taylor, A., Werts, H., Moffitt, T. E. (2007): Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 18860–18865.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Karsten Suhre
 Institut für Bioinformatik und Systembiologie
 Helmholtz Zentrum München
 Deutsches Forschungszentrum für Umwelt
 und Gesundheit
 Ingolstädter Landstraße 1
 D-85764 Neuherberg
 Tel.: 089-3187-2627
 Fax: 089-3187-3585
 karsten.suhre@helmholtz-muenchen.de
<http://mips.helmholtz-muenchen.de/staff/suhre>

AUTOREN



Karsten Suhre

Jahrgang 1964. 1984–1991 Studium der Physik und Mathematik an der Universität Osnabrück und der University of Hull, UK. 1992–1994 Promotion in Meteorologie und Atmosphärenchemie an der Université Paul Sabatier, Toulouse, Frankreich. 1994–1999 Chargé de Recherche CNRS, Toulouse, Frankreich. 2000–2001 Projektingenieur Automobilbau Wilhelm Karmann GmbH, Osnabrück. 2002–2006 Directeur de Recherche CNRS, Marseille, Frankreich. 2004 Habilitation in Bioinformatik an der Université de la Méditerranée, Marseille, Frankreich. Seit 2006 Professor für Bioinformatik an der LMU und Gruppenleiter „Metabolomics“ am Helmholtz Zentrum München.



Christian Gieger

Jahrgang 1965. 1987–1993 Studium der Statistik an der LMU. 1993–1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Statistik, 1998 Promotion in Statistik an der LMU. 1999–2000 Projektmitarbeiter bei IBM Deutschland. 2000–2002 Senior Scientist bei LION bioscience AG, Heidelberg. 2002–2004 Senior Scientist am Fraunhofer Institute SCAI, Sankt Augustin. 2004–2008 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie an der LMU. 2004–2009 Projektleiter am Institut für Epidemiologie, Helmholtz Zentrum München. Dort seit 2009 kommissarischer Leiter der Arbeitsgruppe „Genetische Epidemiologie“.