

## Genetics meets Metabolomics

# Eine genomweite Assoziationsstudie mit Stoffwechselprodukten

KARSTEN SUHRE<sup>1, 2</sup>, CHRISTIAN GIEGER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>INSTITUT FÜR BIOINFORMATIK UND SYSTEMBIOLOGIE, HELMHOLTZ ZENTRUM MÜNCHEN, NEUHERBERG

<sup>2</sup>FAKULTÄT FÜR BIOLOGIE, LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT, MÜNCHEN

<sup>3</sup>INSTITUT 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.**

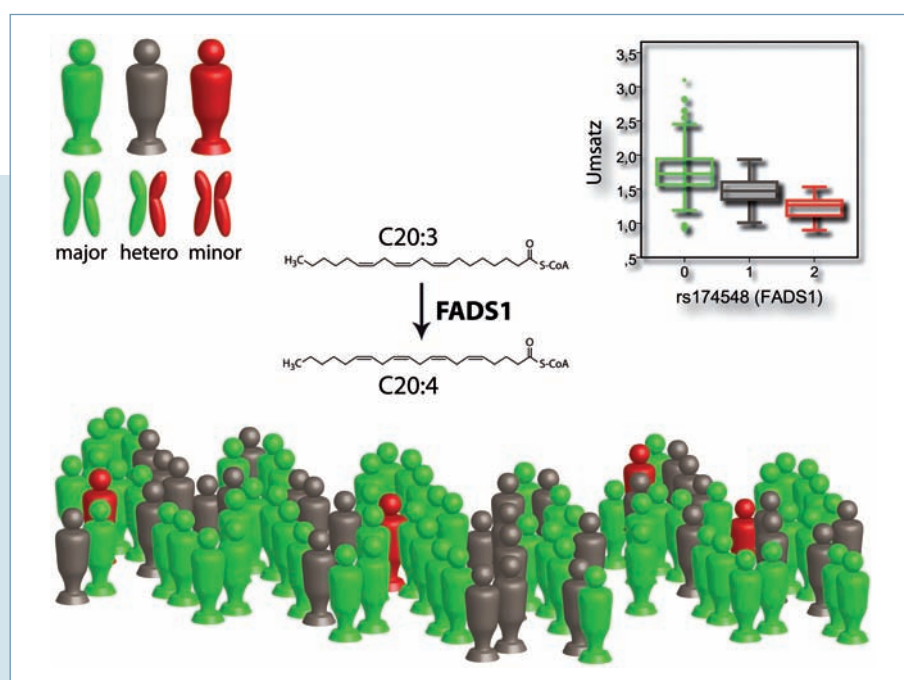
**A genome-wide association study with metabolic traits identifies frequent genetic variants with large effect sizes in enzyme coding genes. These findings represent a first step toward personalized medication and nutrition.**

■ 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.*<sup>[1]</sup> 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.





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., Hrabé 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., Rosskopf, 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., Dei, 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“.