

Genetische Risikofaktoren



Prädispositionen frühzeitig erkennen
und ihnen entgegenwirken



Genetische Risikofaktoren

Prädispositionen frühzeitig erkennen
und ihnen entgegenwirken

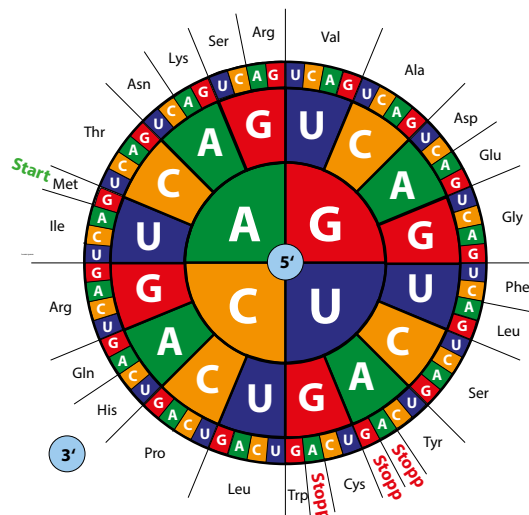
- So unterschiedlich wir auch aussehen und uns verhalten mögen, so gleich sind wir uns doch. Etwa **99,9 %** der Nukleotid-Bausteine stimmen beim Menschen überein. Die verbleibenden **0,1 %** der 6,4 Milliarden Basenpaare der DNA machen die individuelle **Gensequenz** eines jeden Menschen aus. Es gibt über 10 Millionen Varianten, sogenannte **Polymorphismen**, deren Kombination bei jedem Menschen unterschiedlich ist. Diese Varianten können mit Beeinträchtigungen der Gesundheit assoziiert sein. Es handelt sich nicht um Determinismus, sondern um **Prädispositionen**. Das genetische Programm kann man nicht verändern, man kann aber darauf einwirken, um Krankheitsrisiken zu minimieren oder **Symptome zu lindern**.

DNA – der genetische Bauplan

In dem Zellkern, dem Nukleus, jeder gesunden Zelle befinden sich 23 Chromosomenpaare, also 46 Chromosomen – 44 Autosomen und zwei Geschlechtschromosomen. Jedes Chromosom wiederum enthält hunderte bis tausende Gene. Die Gene sind DNA-Abschnitte (Desoxyribonukleinsäure), die jeweils einen bestimmten Code für ein bestimmtes Protein besitzen. Die Basen der DNA sind Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T). Drei DNA-Basen (= ein Triplet, auch als Codon bezeichnet) entsprechen einer Aminosäure im Protein. Unterschiedlich aufgebaute Basentriplets können derselben Aminosäure entsprechen. Eine weitere Besonderheit ist, dass die DNA-Base Thymin innerhalb der mRNA, einer Boten-RNA, durch die Base Uracil ersetzt wird. Durch die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten der Basen im Triplet ergeben sich $4^3 = 64$ verschiedene Möglichkeiten, die Basen miteinander zu kombinieren.* Die Basenreihenfolge in der DNA bestimmt die Abfolge der Aminosäuren und damit die Eigenschaften eines Proteins. (Unterschiedliche Basenkombinationen können aber gleiche Aminosäuren ergeben, siehe Abbildung von innen nach außen.) In der DNA sind also sämtliche Baupläne für den menschlichen Körper vorhanden.

Da die Enzyme des Körpers aus Proteinen aufgebaut werden, sind besonders sie häufig betroffen, wenn in dem jeweiligen Code eine Variante auftritt. Das können Allele sein, Genvarianten an einem Genort (Haarfarbe Mutter, Haarfarbe Vater), aber auch individuelle Mutationen. Mutationen können auch ganze Kohorten betreffen. Wenn dies bei über 1 % der Population der Fall ist, werden sie Polymorphismen genannt. Ein Polymorphismus betrifft jeweils ein einzelnes Nukleotid (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), sprich eine einzelne Base, an einem bestimmten Locus des Genoms. Es können aber auch Insertionen und Deletionen (INDELs) sowie Kopienzahlvarianten (CNVs) sein. Diese Varianten, die in einem oder auch in mehreren Genen auftreten können, sind zum Teil erblich bedingt. Andere können dagegen spontan auftreten (zum Beispiel durch Umwelteinflüsse). Die Mutationen können dabei reinerbig (homozygot) oder mischerbig (heterozygot), d. h. beide Chromosomen bzw. nur ein Chromosom betreffen. Nicht nur für die Entstehung und auch für das Verständnis vieler Krankheitsbilder, sondern vor allem auch für die anschließenden Therapien ist das Wissen um die genetischen Faktoren wegweisend.

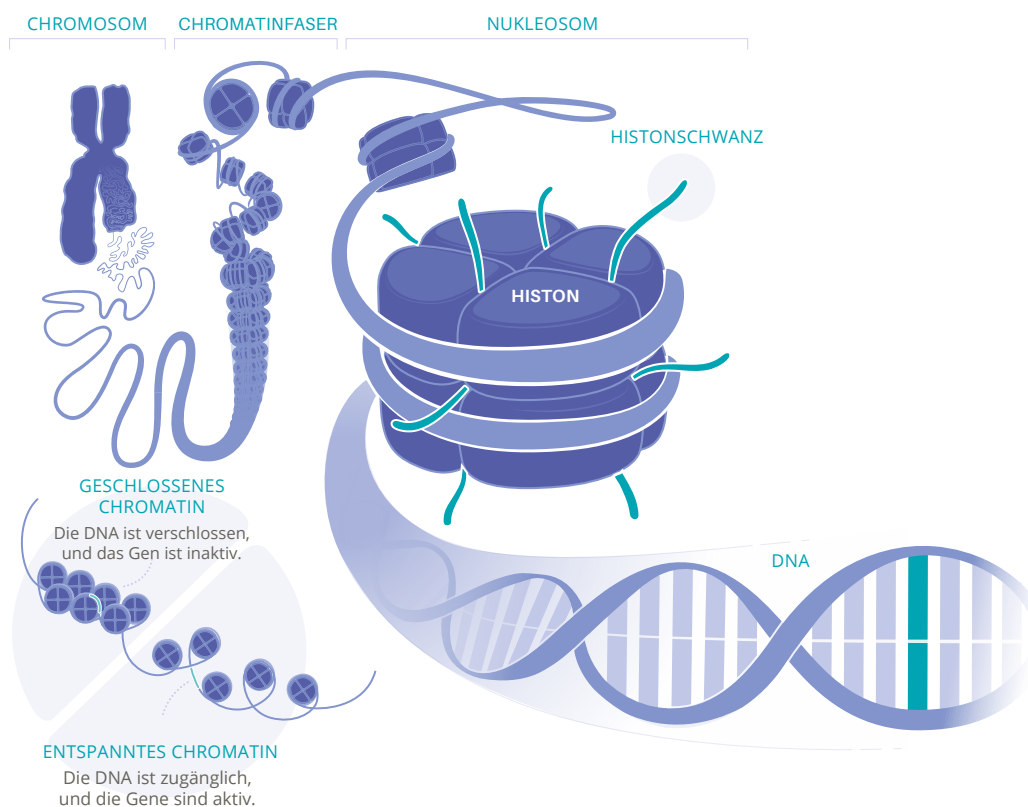
In den Genotyp einzugreifen und das genetische Programm für therapeutische Zwecke zu verändern, ist (noch) nicht möglich.



* **3-Permutation mit Wiederholung** aus $M = \{A, C, G, T\}$ bzw. $\{A, C, G, U\}$, $|M| = 4$, also ergeben sich 4^3 Möglichkeiten.

Epigenetik – Wie wir unsere ‚Genetik‘ beeinflussen können

An dieser Stelle kommt die Epigenetik ins Spiel. Die Genexpression und der Phänotyp, also die Verwirklichung des genetischen Programms, lassen sich (negativ und positiv) beeinflussen – unabhängig von einer Veränderung der DNA-Sequenz. Eineiige Zwillinge unterscheiden sich im Laufe ihres Lebens – auch äußerlich – mit zunehmendem Alter, weil ihre epigenetische Expression umwelt- und erfahrungsabhängig unterschiedlich beeinflusst wird. Der Begriff Epigenetik wurde 1942 von dem Entwicklungsbiologen Conrad Hal Waddington eingeführt. Er wollte verstehen, wie sich der Phänotyp bei konstantem Genotyp, also ohne Veränderung der zugrundeliegenden DNA-Sequenz, unterschiedlich ausprägen kann. Die Epigenetik betrifft nun die chemischen Modifikationen von DNA und Histonen, welche die Chromatinstruktur, die Genexpression und die Empfänglichkeit für Mutationen beeinflussen. Diese molekularen Signalwege wiederum spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Differenzierung, bei Erbkrankungen, beim Stoffwechsel, dem Altern, den neuronalen Funktionen und dem Verhalten sowie beim Immunsystem. Heute ist die Epigenetik in Biologie und Medizin nicht mehr wegzudenken, tiefgreifende Entdeckungen wurden und werden gemacht, und neue Therapieansätze sind zu erwarten. Die Chemie, die Genetik selbst, die Immunologie, Onkologie, Gerontologie und Neurowissenschaften profitieren von der epigenetischen Betrachtungsweise. Durch verbesserte technische Mittel wird das Epigenom (chemische Veränderung der DNA und von Histon-Proteinen) immer besser verstanden. Die Epigenetik ist mittlerweile eine der innovativsten Fächer in der biomedizinischen Forschung. [1]



biovis bietet unterschiedlich fokussierte Gen-Profile an, um die genetische Ausstattung eines Patienten unter einer bestimmten Fragestellung zu untersuchen. Betont werden muss, dass die Ergebnisse interpretationsbedürftig sind. Keine Mutation hat deterministisch die Ausbildung einer Krankheit zur Folge. Es handelt sich um Veranlagungen oder Prädispositionen, die evidenzbasiert auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Krankheit hindeuten. Kausale Zusammenhänge werden in den Studien, die wir heranziehen, in den seltensten Fällen angegeben. In der überwiegenden Zahl sagen die Ergebnisse nicht mehr, aber auch nicht weniger, dass Genmutationen in der untersuchten Kohorte mit erhöhten oder auch verminderten Risiken für das Auftreten bestimmter Krankheiten vergemeinschaftet oder assoziiert sind.

Epigenetik-Profil: Gesundes Altern

Der Prozess des zellulären Alterns umfasst viele molekulare Mechanismen. Eine besondere Bedeutung in diesem Zusammenhang haben die Methylierungssituation und die Telomerlänge. Aber auch epigenetische Modifikationen über miRNAs und die Mitochondrienfunktion haben Einfluss auf zelluläre Veränderungen im Altersgang. Es ist belegt, dass mit dem Altern die Gesamt-DNA-Methylierung abnimmt. Neben dem Gesamtmethylierungsstatus (DNA-Stabilität / LINE-1) werden in der Analyse auch spezifische Methylierungsstellen für Alterung und Entzündung untersucht. Hieraus kann man schließen, welche Faktoren zu einem beschleunigten Altern beitragen, und entsprechende Gegenmaßnahmen ergreifen. Schon lange anerkannt ist die Telomerlänge als Hinweis auf den Alterungszustand der Zelle bzw. der DNA. Diese speziellen Enden der DNA-Stränge verkürzen sich mit jedem Zellteilungszyklus und unterliegen ebenso äußeren Einflüssen. Grundsätzlich werden sämtliche Einflüsse auf das Altern durch Umweltgifte, Stress, körperliche Inaktivität, Rauchen, Ernährung, Übergewicht und chronische und entzündliche Krankheiten negativ verstärkt. All diese Faktoren sind auch an der Entstehung der modernen Zivilisationskrankheiten beteiligt.

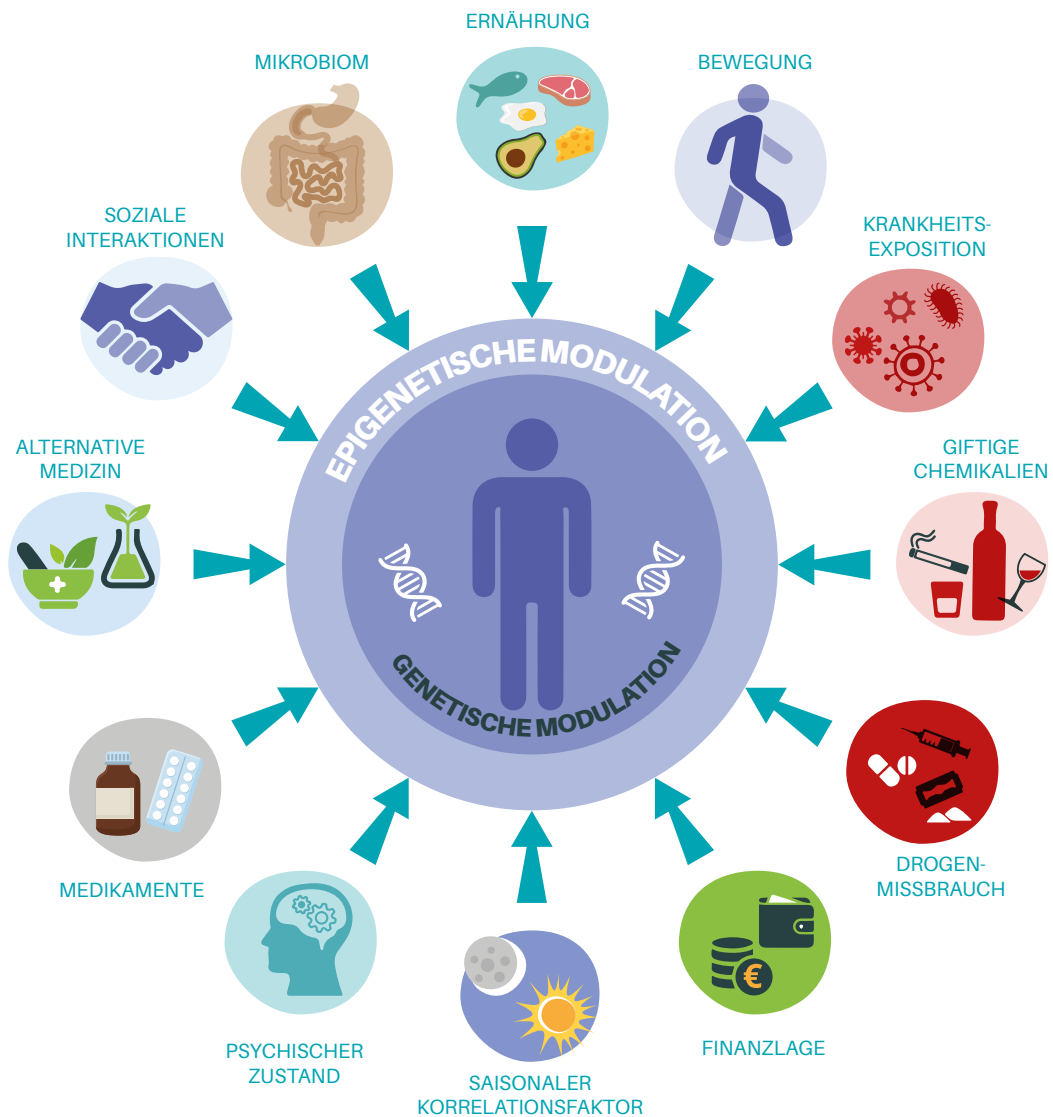
Epigenetik-Profil: Stoffwechsel und Gesundheit

Bewegungsmangel, Übergewicht, Stress, fehlerhafte Ernährung und unterschwellige Entzündungen sind in der heutigen Gesellschaft weit verbreitet und führen immer häufiger zu chronischen Erkrankungen im Stoffwechsel- und Herz-Kreislauf-System. Epigenetische Marker (miRNAs und Methylierungsmuster) können hier verwendet werden, um Risikofaktoren oder schon latent vorhandene pathologische Zustände zu erkennen und entsprechende Interventionen einzuleiten.

Epigenetik-Profil: Sport und Training

Die Epigenetik beschäftigt sich mit den Möglichkeiten der Beeinflussung genetischer Ausprägungen. Über verschiedene Mechanismen wie Methylierung, Histon-Modifikation und miRNA-Ausprägung wird entschieden, ob Gene abgelesen werden oder nicht oder ob Informationen mittels mRNAs umgesetzt werden können. In mehreren Studien hat sich ein bedeutender Einfluss von körperlichem Training und

Ernährungsverhalten auf unterschiedliche molekulare Mechanismen der körperlichen Leistungsfähigkeit und Regulation gezeigt. Besonders die Ausprägung einiger miRNAs unterlag eindeutigen Veränderungen während und nach Intervention. Unabhängig vom Fitnesszustand kann über die in diesem Profil abgebildeten miRNAs eine Beurteilung relevanter Stoffwechselwege vorgenommen werden.



Epigenetik-Profil: Stress-Monitor

Die Häufigkeit von akutem und chronischem Stress sowie stressassoziiierter Erkrankungen nimmt in den vergangenen Jahren stetig zu. Andauernde Stressbelastungen durch Beruf, Alltag oder chronische Erkrankungen führen immer häufiger zu Störungen in immunologischen, hormonellen und neuronalen Systemen. In diesem Profil wird über die Bestimmung verschiedener an der Stressregulation beteiligter miRNAs ein Überblick über die aktuelle Stresssituation des Körpers sowie das Risiko für stressbedingte Folgeerkrankungen gegeben.



Genetik-Profil

Basis-Profil

Das durchschnittliche Alter der Bevölkerung erhöht sich in den westlichen Wohlstandsgesellschaften unablässig. Der Anteil der älteren Bevölkerung über 65 Jahren wird in Deutschland bis zum Jahr 2030 von 21 % (2012) auf 29 % steigen. [2] Dieser sogenannte demographische Wandel ist eine Folge der gestiegenen Lebenserwartung aufgrund des medizinischen Fortschritts, der gestiegenen Hygiene und der guten Ernährung, zum anderen der geringen Geburtenrate. So begrüßenswert es auch ist, dass die Menschen ein hohes Alter erreichen, so ist die unerwünschte Folge eine Zunahme chronischer Multimorbidität. Auch die Abnahme der körperlichen Regenerationsfähigkeit und erhöhte Krankheitsrisiken gehen mit der Alterung einher, auch wenn jeder Arzt aus seiner Praxis Patienten kennt, die mit 90 Jahren an Marathonläufen teilnehmen. Dass Menschen unterschiedlich altern, liegt zu nicht geringen Teilen an der genetischen Grundausstattung eines Menschen – neben seiner Lebensweise. In unserem Basis-Profil werden zur Beurteilung der körpereigenen Regenerationsfähigkeiten, zur Einschätzung von Krankheitsrisiken und zur Optimierung von Therapien chronischer Krankheiten 14 Genvarianten in 12 Genen untersucht. Das Profil gestattet dem Arzt auch, den Patienten auf eine sinnvolle Änderung seiner Lebensweise hinzuweisen, d. h. die Trias von Ernährung, Bewegung und Entspannung anders zu gestalten. Darüber hinaus können Vitamin- und Mineralstoff-Substitutionen empfohlen werden.

Gen	Pathogenese bei vorhandenem Risikoallel
APOC3	Hohe Cholesterin- und Triglyceridspiegel Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und NASH Erhöhtes Risiko für erhöhte Glukosewerte (kritisch v. a. bei bekanntem Diabetes)
APOA5	Erhöhte Triglyceride Erhöhtes Risiko für Metabolisches Syndrom Erhöhtes Risiko für frühe kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall
APOE	Störungen des Fettstoffwechsels E2/E2: hohe Cholesterin- und Triglyceridspiegel, erhöhtes Risiko für arthrogene Erkrankungen E4: hohe Cholesterinspiegel, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, erhöhtes Risiko für Alzheimersche Erkrankung

APOA1	Lagert Fett v. a. abdominal ein Erhöhtes Risiko für Metabolisches Syndrom Erhöhtes Risiko für Insulinresistenz
PPARG	Erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko Schwierigkeiten beim Abnehmen
MCM6/LCT	Erhöhtes Risiko für Laktoseintoleranz Erhöhter BMI
CYP1A2	Störungen der hepatischen Entgiftung, Phase 1 Beteiligt am oxidativen Metabolismus von u. a. Paracetamol, Estradiol, Lidokain, Naproxen, einigen Neuroleptika und Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin, Zolmitriptan), Fluorchinolon-Antibiotika etc. Besonders problematisch sind Genussgifte: Bei Rauchern muss die Dosierung bestimmter Medikamente ggf. erhöht werden Bei erhöhtem Kaffeeconsum dagegen teilweise niedrigere Dosierungen Erhöhtes Risiko für u. a. Lungenkrebs
MTHFR	Erniedrigte Folatspiegel Erhöhte Homocysteinspiegel Erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen
COMT	AA = Met/Met → niedrigere COMT-Enzymaktivität = ‚Bedenkensträger‘ Höhere Dopaminwerte Niedrigere Schmerzschwelle Erhöhte Anfälligkeit für Stress und Schlafstörungen Aber effizientere Informationsverarbeitung Medikamente werden z. T. langsamer abgebaut Gestörter Abbau von Catechol-Östrogenen Erhöhtes Risiko für östrogenabhängige Tumoren Erhöhtes Risiko für Blutdruckschwankungen Erhöhtes Risiko für hohe Homocysteinspiegel und KHK GG = Val/Val → höhere COMT-Enzymaktivität = ‚Krieger‘ Niedrigere Dopaminspiegel Höhere Schmerzschwelle Bessere Stressresilienz
VDR	Eingeschränkte Kalziumaufnahme aus dem Darm Niedrigere Vitamin D-Rezeptor-Aktivität Niedrigere zelluläre Vitamin D-Rezeptor-Dichte Schlechteres Ansprechen von 1,25 OH Vit. D → ‚Therapieresistenz‘ Assoziiert mit niedrigem Knochenmineralgewebe Erhöhtes Osteoporoserisiko
GSTM1	Störungen der hepatischen Entgiftung, Phase 2 Ansammlung von Fremdstoffen und Toxinen Hoher Verbrauch an reduziertem Glutathion Erhöhtes Risiko für Allergien und Asthma
IL6	CC: niedrige IL-6-Spiegel Bei bestehendem Übergewicht erhöhtes Risiko für erhöhten Blutdruck, Insulinresistenz und arthrogene Dyslipidämien Risiko für Transplantatabstoßungen Erhöhtes Risiko für Arteriosklerose Erhöhtes Risiko für Parodontitis Erhöhtes Risiko für Alzheimer Erhöhtes Risiko für trainingsbedingte Muskelverletzungen GG: erhöhte IL-6-Spiegel Risiko für erhöhte CRP-Werte Höhere PAI-1-Aktivität Erhöhtes Risiko für Typ-2 Diabetes Bei Frauen eventuell erhöhtes Risiko für Endometriose Bei auftretender KHK oder auftretendem Schlaganfall Risiko für fulminanteren Verlauf

Detox-Profil

Das Detox-Profil untersucht 19 Genvarianten in 14 Genen bei Patienten, bei denen Entgiftungsstörungen, Energielosigkeit, Müdigkeit, Allergien und atopische Erkrankungen (Typ-1-Allergien) wie Heuschnupfen, Asthma bronchiale, Neurodermitis diagnostiziert werden. Was ist nun Detoxifikation (Entgiftung)? Während des Stoffwechsels fallen im Körper Substanzen an, die schlecht wasserlöslich sind und die deshalb nicht direkt über den Urin oder den Stuhl ausgeschieden werden können, z. B. Gallenfarbstoffe und Steroidhormone. Diese Substanzen bezeichnet man zusammenfassend als ‚Endobiotika‘. Darüber hinaus nimmt der Organismus schon seit Jahrtausenden natürliche, potenziell toxische Substanzen mit der Nahrung auf. Seit etwa 200 Jahren kommen noch vom Menschen produzierte chemische Substanzen dazu: Konservierungsmittel, Pestizide, Herbizide und Medikamente. Diese exogen zugeführten Substanzen bezeichnet man zusammenfassend als ‚Xenobiotika‘. Eine Anreicherung dieser Endo- und Xenobiotika im Körper ist für die Gesundheit abträglich und kann sogar den Tod zur Folge haben. Lebewesen haben daher im Laufe der Evolution Stoffwechselprozesse entwickelt, mit denen nicht oder nur schlecht ausscheidbare Stoffe durch chemische Prozesse in ausscheidbare Stoffe umgewandelt („transformiert“) werden: Dies bezeichnet man als ‚Biotransformation‘. Grundsätzlich umfasst die Biotransformation Vorgänge zur Umwandlung lipophiler bzw. hydrophober Stoffe in hydrophilere Stoffe, was erst eine Ausscheidung über den Harn oder die Gallenflüssigkeit ermöglicht. Man versteht also unter Entgiftung die Verstoffwechselung von Endo- und Xenobiotika im Sinne der Biotransformation, gefolgt von deren Ausscheidung.

Man unterscheidet drei Phasen, von denen zwei hier relevant sind: In der Phase 1 werden Substanzen durch das Einfügen funktioneller Gruppen modifiziert, insbesondere durch das Einfügen von Hydroxyl-Gruppen über Oxidations-/Reduktions-Mechanismen. Die Aufgabe der Hydroxylierung übernehmen zum größten Teil Enzyme aus der Cytochrom P450-Familie. Die modifizierten Substanzen sind zum einen besser wasserlöslich (hydrophil) und zum anderen über Konjugationsreaktionen an den OH-Gruppen leichter chemisch modifizierbar („reaktiver“). Die dabei entstehenden Zwischenprodukte sind allerdings bisweilen giftiger als die Ausgangsstoffe. Bei den Mechanismen der Phase 2 handelt es sich im Wesentlichen um Konjugationsreaktionen. Dabei werden die Endo-/Xenobiotika über funktionelle Gruppen (u. a. an den vorher in der Phase 1 von Oxidoreduktasen eingeführten OH-Gruppen) mit wasserlöslichen Molekülstrukturen verbunden („konjugiert“). Die in der Phase I gebildeten „reaktiven“ Metabolite werden dadurch in nichtreaktive Metabolite umgebaut. Sie können dann entweder über die Nieren oder über die Galle ausgeschieden werden. Man kennt insbesondere die Konjugation (a) mit Glucuronsäure („Glucuronidierung“) (b) mit Sulfatresten („Sulfatierung“), (c) mit Acetyl-Resten („Acetylierung“), (d) mit Aminosäuren (insbesondere mit Glycin), (e) mit Methylgruppen („Methylierung“). Eine große Rolle spielen die Cytochrom P450-Enzyme bei der Biotransformation von Medikamenten: Gut 50 % der 200 am meisten verschriebenen Medikamente werden durch Cytochrom P450-Enzyme verstoffwechselt und damit in Wirkung und Nebenwirkung beeinflusst. Diese Tatsache ist seit den frühen 1960er Jahren der wesentliche Treiber für die Forschungsarbeiten zur Biotransformation. [3]

Gen	Pathogenese bei vorhandenem Risikoallel
APOE	Störungen des Fettstoffwechsels E2/E2: hohe Cholesterin- und Triglyceridspiegel, erhöhtes Risiko für arthrogene Erkrankungen E4: hohe Cholesterinspiegel, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, erhöhtes Risiko für Alzheimersche Erkrankung
COMT	AA = Met/Met → niedrigere COMT-Enzymaktivität = ‚Sorgenträger‘ Höhere Dopaminwerte Niedrigere Schmerzschwelle Erhöhte Anfälligkeit für Stress und Schlafstörungen Aber effizientere Informationsverarbeitung Medikamente werden z. T. langsamer abgebaut Gestörter Abbau von Catechol-Östrogenen Erhöhtes Risiko für östrogenabhängige Tumoren Erhöhtes Risiko für Blutdruckschwankungen Erhöhtes Risiko für hohe Homocysteinspiegel und KHK GG = Val/Val → höhere COMT-Enzymaktivität = ‚Krieger‘ Niedrigere Dopaminspiegel Höhere Schmerzschwelle Bessere Stressresilienz
CYP1A1 CYP1A2	Störungen der hepatischen Entgiftung, Phase 1 Beteiligt am oxidativen Metabolismus von u. a. Paracetamol, Estradiol, Lidocain, Naproxen, einigen Neuroleptika und Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin, Zolmitriptan), Fluorchinolon-Antibiotika etc. Besonders problematisch sind Genussgifte: Bei Rauchern muss die Dosierung bestimmter Medikamente ggf. erhöht werden Bei erhöhtem Kaffeekonsum dagegen teilweise niedrigere Dosierungen Erhöhtes Risiko für u. a. Lungenkrebs
CYP2B6	Störungen der hepatischen Entgiftung, Phase 1 Zusammen mit anderen CYP z. B. am Abbau von Nikotin, aber auch von Cyclophosphamid, Benzodiazepinen, Propofol, Bupropion, Tramadol, Irinotecan, Promethazin, Ketamin und Selegelin beteiligt
GSTM1 GSTM3 GSTP1 GSTT1	Störungen der hepatischen Entgiftung, Phase 2 Ansammlung von Fremdstoffen und Toxinen Hoher Verbrauch an reduziertem Glutathion GSTM1: erhöhtes Risiko für Allergien, Asthma GSTM3: erhöhtes Risiko für Alzheimer GSTP1: erhöhtes Asthmarisiko, erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen GSTT1: erhöhtes Prostatakrebsrisiko
MTHFR	Erniedrigte Folatspiegel Erhöhte Homocysteinspiegel Erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen
NAT2	Störungen der hepatischen Entgiftung, Phase 2 Langsame Acetylierer: deutliche Einschränkung der Entgiftung von Kohlenwasserstoffen Bei Rauchern oder Belastungen mit Umweltschadstoffen: erhöhtes Risiko für Blasen-, Leber-, Brust und Gebärmutterhalskrebs
OGG1	Eingeschränkte Reparatur von DNA-Schäden, die durch ROS entstehen Erhöhtes Risiko für onkologische Prozesse
SOD2	Eingeschränkte antioxidative Funktion, dadurch mitochondriale Schäden Erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen Erhöhter Blutdruck Erhöhtes Risiko für Alzheimer und Parkinson Erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen
SULT1A1	Störungen der hepatischen Entgiftung, Phase 2 Verlangsamter Abbau vieler Hormone, Neurotransmitter, Medikamente (u. a. Paracetamol, 4-Hydroxytamoxifen, Jodthyronin) und xenobiotischer Verbindungen Erhöhtes Brustkrebsrisiko



Methylierungs- und Entgiftungsprofil

In diesem Profil untersuchen wir in 11 Genen 14 genetische Marker, die einen Einfluss auf die Effektivität der Methylierungs- und Entgiftungsfunktion haben. Der Schwerpunkt dieses Profils liegt auf dem Methylierungsprozess, der für die Entgiftung essenziell ist. Ob ein bestimmtes Gen exprimiert wird oder nicht, entscheidet nicht der Zufall. Wie ein Zentralschlüssel aktiviert die Methylierung im menschlichen Organismus DNA, RNA, Hormone und Neurotransmitter, damit sie ihre spezifischen Aufgaben wahrnehmen können: Energiegewinnung, Entgiftung, Neurotransmitterproduktion, Hormon- und Stoffwechselregulation. Eine gestörte Methylierung hat deshalb für die Gesundheit eines Menschen weitreichende Folgen. Im Zuge der Biotransformation, also der Umwandlung gar nicht oder schlecht ausscheidbarer Substanzen in ausscheidbare Stoffe, spielt die Methylierung bei der Konjugation von Endo- und Xenobiotika mit wasserlöslichen Molekülen eine wichtige Rolle. So werden reaktive Metabolite zu nichtreaktiven Stoffwechselprodukten deaktiviert. Unsere Untersuchung weist u. a. die bedeutendsten Polymorphismen im MTHFR-Gen nach, die die Methylierung von Homocystein blockieren und damit als Risikofaktor für die Entstehung arteriosklerotisch-vaskulärer Erkrankungen gelten. Auch dieses Diagnostikprofil ist Grundlage für individualisierte therapeutische Empfehlungen, um die Methylierung und Entgiftung zu optimieren. Psychische und altersbedingte Erkrankungen können so besser behandelt werden.

Gen	Pathogenese bei vorhandenem Risikoallel
APOE	Störungen des Fettstoffwechsels E2/E2: hohe Cholesterin- und Triglyceridspiegel, erhöhtes Risiko für arthrogene Erkrankungen E4: hohe Cholesterinspiegel, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, erhöhtes Risiko für Alzheimersche Erkrankung
BHMT	Gestörter Metabolismus von Homocystein und Adrenalin Erniedrigte Folat-Konzentration Erhöhtes Risiko für neurologische Störungen und ADHS
CBS	Verstärkter Effekt der Homocystein-verringernenden Wirkung von Folat Erhöhte Anfälligkeit für Glutathionmangel und niedrige BH4-Level Erhöhte Anfälligkeit für erhöhte Ammoniak-Level, erhöhte Taurinproduktion und erhöhte Mengen an alpha-Ketoglutarat Möglicherweise erhöhtes Risiko für Homocystenurie und Fettleibigkeit

COMT	AA = Met/Met → niedrigere COMT-Enzymaktivität = ‚Sorgenträger‘ Höhere Dopaminwerte Niedrigere Schmerzschwelle Erhöhte Anfälligkeit für Stress und Schlafstörungen Aber effizientere Informationsverarbeitung Medikamente werden z. T. langsamer abgebaut Gestörter Abbau von Catechol-Östrogenen Erhöhtes Risiko für östrogenabhängige Tumoren Erhöhtes Risiko für Blutdruckschwankungen Erhöhtes Risiko für hohe Homocysteinspiegel und KHK GG = Val/Val → höhere COMT-Enzymaktivität = ‚Krieger‘ Niedrigere Dopaminspiegel Höhere Schmerzschwelle Bessere Stressresilienz
FUT2	GG: Prädisposition für niedrige Vitamin B12-Spiegel AA: Prädisposition für Darmdysbiose, erhöhtes Risiko für Reizdarmsyndrom und Zöliakie Erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen, Diabetes und Krankheiten der Atemwege
GSTM1 GSTP1 GSTT1	Störungen der hepatischen Entgiftung, Phase 2 Ansammlung von Fremdstoffen und Toxinen Hoher Verbrauch an reduziertem Glutathion GSTM1: erhöhtes Risiko für Allergien, Asthma GSTP1: erhöhtes Asthmarisiko, erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen GSTT1: erhöhtes Prostatakrebsrisiko
MTHFR	Erniedrigte Folatspiegel Erhöhte Homocysteinspiegel Erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen
MTR	DNA-Methylierung beschleunigt, erhöhter Vitamin B12-Bedarf Erhöhtes Risiko für intrazelluläre Cobalaminmängel Erhöhtes Risiko für Prostatakrebs
MTRR	Erhöhter Homocystein-Spiegel, erhöhter (methylierter) Vitamin B12-Bedarf Erhöhtes Risiko für Implantat-Unverträglichkeiten bei Frauen, die in vitro befruchtet wurden

Profil Hormonersatztherapie

In der Gynäkologie ist eine der wichtigsten Fragen, ob postmenopausale Patientinnen sich Hormonersatztherapien (HRT) unterziehen sollten oder nicht. Von schwerwiegenden Nebenwirkungen der bisweilen jahrelangen Therapie wurde nicht ausgegangen. Durch den Abbruch der bisher größten Hormontherapiestudie Women's Health Initiative (WHI) [4] im Jahre 2002 hat ein Umdenken Raum gegriffen. Im Kombinationsarm (Östrogen + Gestagen) fand sich ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis. Auch im Östrogen-Mono-Arm wurde ein erhöhtes Schlaganfallrisiko nicht durch ein vermindertes Risiko für eine Koronare Herzkrankheit (KHK) ausgeglichen. Der generalisierend präventive Ansatz wurde daher aufgegeben und nur noch hormonell therapiert, wenn einschlägige Symptome auftreten. Eine etablierte Therapie der menopausalen Beschwerden wie vasomotorische Störungen, Hitzewallungen, Schlafstörungen und depressive Verstimmungen ist die Östrogensubstitution oder die kombinierte Östrogen-Gestagen-Substitution. [5] Es bestehen jedoch individuelle Risiken für unerwünschte Nebenwirkungen und ein individuelles Nutzenprofil, die bzw. das u. a. von der individuellen genetischen Ausstattung abhängig sein können bzw. kann. Das Profil Hormonersatztherapie ermittelt diese Risiken bzw. lässt den Nutzen einschätzen, indem es 9 Genvarianten in 8 Genen untersucht.

Gen	Pathogenese bei vorhandenem Risikoallel
COMT	AA = Met/Met → niedrigere COMT-Enzymaktivität = ‚Sorgeträger‘ Höhere Dopaminwerte Niedrigere Schmerzschwelle Erhöhte Anfälligkeit für Stress und Schlafstörungen Aber effizientere Informationsverarbeitung Medikamente werden z. T. langsamer abgebaut Gestörter Abbau von Catechol-Östrogenen Erhöhtes Risiko für östrogenabhängige Tumoren Erhöhtes Risiko für Blutdruckschwankungen Erhöhtes Risiko für hohe Homocysteinspiegel und KHK GG = Val/Val → höhere COMT-Enzymaktivität = ‚Krieger‘ Niedrigere Dopaminspiegel Höhere Schmerzschwelle Bessere Stressresilienz
CYP17A1	Funktionsstörungen hormonproduzierender Drüsen Erhöhtes Risiko für Zysten der Eierstöcke, Endometriose und PCO Erhöhtes Risiko für Brust- und Gebärmutterkrebs Erhöhtes Risiko für Bluthochdruck und Hypokaliämie
CYP1A1	Störungen der hepatischen Entgiftung, Phase 1 Beteiligt am oxidativen Metabolismus von u. a. Paracetamol, Estradiol, Lidokain, Naproxen, einigen Neuroleptika und Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Imipramin, Zolmitriptan), Fluorchinolon-Antibiotika etc. Besonders problematisch sind Genussgifte: Bei Rauchern muss die Dosierung bestimmter Medikamente ggf. erhöht werden Bei erhöhtem Kaffeeconsum dagegen teilweise niedrigere Dosierungen Erhöhtes Risiko für u. a. Lungenkrebs und Gebärmutterhalskrebs
CYP1B1	Störungen bei der Hydroxylierung von Östrogenen Keine Zunahme des Risikos für die Entwicklung eines Mammakarzinoms unter HRT
ESR1	Erhöhtes Risiko für Osteoporose, Mammakarzinome und neurodegenerative Erkrankungen Deutlich verstärkte Prädisposition für Endometriose und Prämenstruelles Syndrom
GSTM1 GSTT1	Störungen der hepatischen Entgiftung, Phase 2 Ansammlung von Fremdstoffen und Toxinen Hoher Verbrauch an reduziertem Glutathion Erhöhtes Risiko für Allergien, Asthma
SULT1A1	Störungen der hepatischen Entgiftung, Phase 2 Verlangsamer Abbau vieler Hormone, Neurotransmitter, Medikamente (u. a. Paracetamol, 4-Hydroxytamoxifen, Jodthyronin) und xenobiotischer Verbindungen Erhöhtes Brustkrebskrankungsrisiko Verfrühter Eintritt der Menopause möglich

Profil Emotionale Befindlichkeit

Die emotionale Grundbefindlichkeit eines Menschen wird zu nicht unwesentlichen Teilen durch seine genetische Prädisposition mitbestimmt. Natürlich spielen eine bedeutende Rolle auch Erfahrungen, die ein Mensch in seinem Leben (besonders in der Kindheit) gemacht hat. Insofern hat nicht zuletzt die Salutogenese-Forschung des Soziologen Aaron Antonovsky gezeigt, dass die Resilienz selbst gegen traumatische Erlebnisse und die Ressourcen, damit umzugehen, individuell ausgeprägt sind. [6] Als Soziologe hatte Antonovsky gesellschaftliche Parameter betrachtet. Die Genforschung hat aber gezeigt, dass Resilienz nicht ausschließlich erworben wird, sondern vielmehr auch in den Genen liegt. [7] 11 Polymorphismen in 10 Genen, die für die emotionale Grundbefindlichkeit eines Menschen eine wichtige Rolle spielen, werden in unserem Profil untersucht. Prädispositionen für depressive Zustände, für emotionale Instabilität, ein Suchtverhalten (Alkohol, Tabak) sowie zu ängstlichem und depressivem Verhalten können so identifiziert werden.

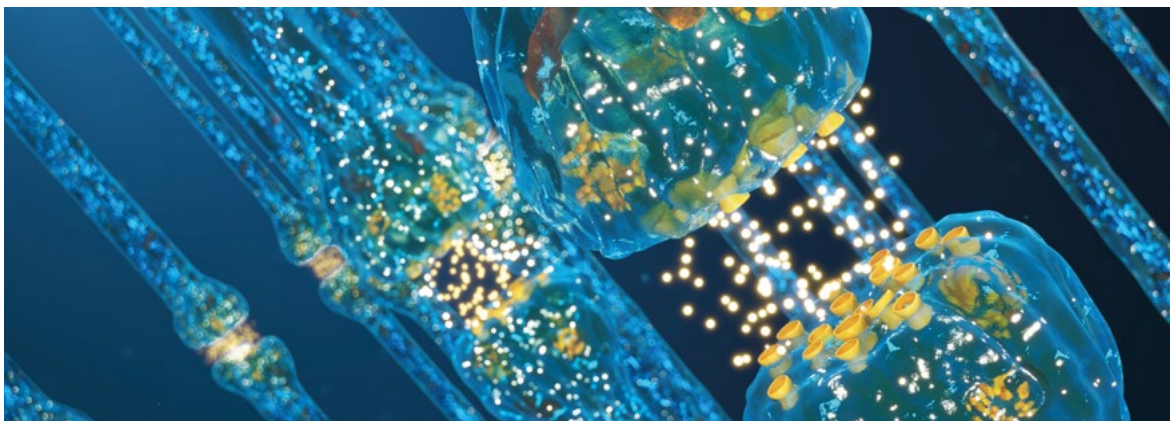
Gen	Pathogenese bei vorhandenem Risikoallel
5HTR2a	Eingeschränkte Serotoninwirkung Erhöhtes Risiko für Depressionen und weitere Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis, v. a. auch bei Kindern Erhöhtes Risiko für SSRI-induzierte Nebenwirkungen
BDNF	Neigung zu Angststörungen und Depressionen Erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten bei Depression Vermindertes und zeitverzögertes Ansprechen auf die Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI)
COMT	AA = Met/Met → niedrigere COMT-Enzymaktivität = ‚Sorgenträger‘ Höhere Dopaminwerte Niedrigere Schmerzschwelle Erhöhte Anfälligkeit für Stress und Schlafstörungen Aber effizientere Informationsverarbeitung Medikamente werden z. T. langsamer abgebaut Gestörter Abbau von Catechol-Östrogenen Erhöhtes Risiko für östrogenabhängige Tumoren Erhöhtes Risiko für Blutdruckschwankungen Erhöhtes Risiko für hohe Homocysteinspiegel und KHK GG = Val/Val → höhere COMT-Enzymaktivität = ‚Krieger‘ Niedrigere Dopaminspiegel Höhere Schmerzschwelle Bessere Stressresilienz
DRD2	Erhöhtes Risiko für Suchtverhalten (v. a. für Alkohol und Nikotin, aber auch andere Drogen) Erhöhtes Risiko für bestimmte neuropsychiatrische Störungen Beeinträchtigung, aus eigenen Fehlern zu lernen Erhöhte Prädisposition für chronische Nierenerkrankungen, Bluthochdruck und Fettleibigkeit
FKBP5	Erhöhtes Depressionsrisiko Häufiger auftretende depressive Episoden Besseres Ansprechen auf Antidepressiva, einschließlich Citalopram
MAO-A	Schneller Katecholaminabbau, dadurch reduzierte Wirkdauer wichtiger Neurotransmitter im synaptischen Spalt Beeinträchtigte Stressregulation Erhöhtes Risiko für (schwere) depressive Erkrankungen

MTHFR	Erniedrigte Folatspiegel Erhöhte Homocysteinspiegel Erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen
SLC6A4 (5HTT/ SERT)	Eingeschränkte Funktion des Serotonin-Transporters Defizitäre Serotoninspiegel Emotionale Instabilität Erhöhtes Risiko für Angststörungen und depressive Erkrankungen Geringeres Ansprechen auf Therapien mit SSRI
TPH1 TPH2	Eingeschränkte Umwandlung von Tryptophan in 5-HTP Verminderte Serotoninbildung TPH1: Vorkommen v. a. in peripheren Geweben, Störungen assoziiert mit Reizdarm und indirekt mit Schizophrenie TPH2: Vorkommen v. a. im Gehirn, erhöhtes Risiko für Angststörungen und schwere depressive Episoden

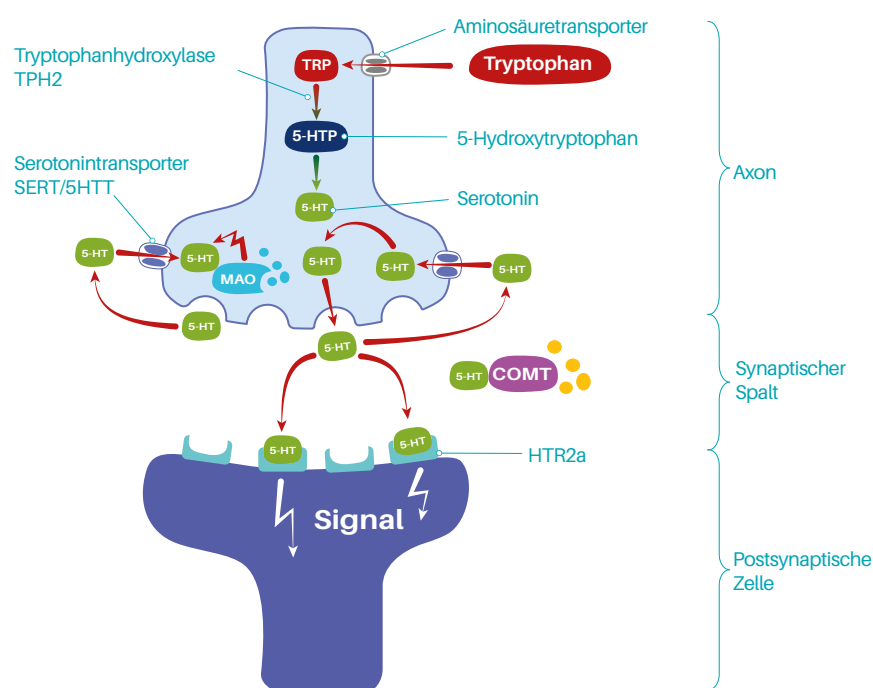
Profil Depressionsgenetik

Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation WHO waren weltweit 2015 etwa 322 Mio. Menschen von Depressionen betroffen. [8] Mit deutlich steigender Tendenz. In Deutschland ging man 2016 von etwa 5,1 Mio. Jahresprävalenz aus (18–79 Jahre). [9] Im Vergleich dazu schätzt die IARC im Jahr 2020 die weltweite 5-Jahresprävalenz aller Krebsarten auf 50,55 Mio. [10] Depressionen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten, ihre soziale, körperliche und geistige Leistungsfähigkeit oftmals viel grundlegender als chronische körperliche Erkrankungen. Neben vielen äußeren Faktoren gilt die genetische Komponente bei der Krankheitsentstehung inzwischen als unbestritten. Auf dem Genom konnte die Wissenschaft bislang 44 Genorte identifizieren, die mit schweren Depressionen in Verbindung stehen. [11] Allerdings zeigen die Ergebnisse auch, dass jeder Mensch in seinem Erbgut mehr oder weniger stark ausgeprägte Risikovarianten für das Auftreten von Depressionen besitzt. Ob sich die Erkrankung manifestiert oder nicht, hängt nach aktuellen Erkenntnissen vor allem von äußeren Einflüssen ab. In diesem Zusammenhang gewinnt das Wissen um genetische Prädispositionen gerade im Hinblick auf neue Therapiemöglichkeiten zunehmend an Bedeutung.

Serotonin (5-HT) ist einer der wichtigsten Neurotransmitter des zentralen Nervensystems (ZNS) und spielt eine wichtige Rolle bei psychiatrischen Störungen. Das Monoamin ist sowohl als Neurotransmitter als auch als peripheres Gewebshormon an verschiedenen physiologischen Prozessen beteiligt. [12] So moduliert es die Amygdala, die an der emotionalen Bewertung von Situationen und Umweltreizen beteiligt ist. Besonders bei der Entstehung negativer Emotionen wie Angst und der Angstkonditionierung spielt die Amygdala eine wichtige Rolle. [13] Serotonin interagiert ferner eng mit dopaminergen, cholinergen und GABAergen Neurotransmittersystemen, wodurch es einen großen Einfluss auf Lern- und Gedächtnisprozesse hat. [14] Außerdem übt Serotonin regulatorische Funktionen auf emotionales und soziales Verhalten, den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Thermoregulation, den Appetit und das Sexualverhalten aus und beeinflusst die allgemeine Stimmungslage. [15]



Ferner wurde ein Einfluss auf interindividuelle Persönlichkeitsmerkmale festgestellt. [16] Über Rezeptoren steuert Serotonin zudem die Darmperistaltik und das Schmerzempfinden. Darüber hinaus reguliert es die Freisetzung von Galle und Verdauungssäften sowie die Resorption von Nahrungsspaltprodukten und beeinflusst die Immunaktivität. Durch wissenschaftliche Studien wurde gezeigt, dass die genetische Grundausstattung eines Menschen festlegt, wie intensiv Serotonin im zentralen Nervensystem wirken kann.



Unser Genprofil gibt Aufschluss über Polymorphismen, die den Serotonin-Signalweg beeinflussen und damit als Risikofaktoren für das Auftreten von Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis gelten können, in folgenden Genen: TPH2-Gen (Tryptophan-Hydroxylase 2-Gen), 5HTT/SERT-Gen (Serotonin-Transporter-Gen), 5HTR2a-Gen (Serotonin-2a-Rezeptor-Gen), COMT-Gen (Catechol-O-Methyltransferase-Gen) und MAO-A-Gen (Monoaminooxidase-Gen). Ergänzt wird unser Profil durch eine Untersuchung auf einen spezifischen Polymorphismus des BDNF-Gens (Brain-Derived-Neurotrophic-Faktor-Gen), der gleichfalls mit dem depressiven Formenkreis assoziiert ist und dessen Produktion vom Serotonin abhängig ist.

Gen	Pathogenese bei vorhandenem Risikoallel
TPH2	Eingeschränkte Umwandlung von Tryptophan in 5-HTP Verminderte Serotoninbildung Erhöhtes Risiko für Angststörungen und schwere depressive Episoden
5HTT/SERT	Eingeschränkte Funktion des Serotonin-Transporters Defizitäre Serotoninspiegel Emotionale Instabilität Erhöhtes Risiko für Angststörungen und depressive Erkrankungen Geringeres Ansprechen auf Therapien mit SSRI
5HTR2α	Eingeschränkte Serotoninwirkung Erhöhtes Risiko für Depressionen und weitere Erkrankungen aus dem depressiven Formenkreis, v. a. auch bei Kindern Erhöhtes Risiko für SSRI-induzierte Nebenwirkungen
COMT	AA = Met/Met → niedrigere COMT-Enzymaktivität = ‚Sorgenträger‘ Höhere Dopaminwerte Niedrigere Schmerzschwelle Erhöhte Anfälligkeit für Stress und Schlafstörungen Aber effizientere Informationsverarbeitung Medikamente werden z. T. langsamer abgebaut Gestörter Abbau von Catechol-Östrogenen Erhöhtes Risiko für östrogenabhängige Tumoren Erhöhtes Risiko für Blutdruckschwankungen Erhöhtes Risiko für hohe Homocysteinspiegel und KHK GG = Val/Val → höhere COMT-Enzymaktivität = ‚Krieger‘ Niedrigere Dopaminspiegel Höhere Schmerzschwelle Bessere Stressresilienz
MAO-A	Schneller Katecholaminabbau, dadurch reduzierte Wirkdauer wichtiger Neurotransmitter im synaptischen Spalt Beeinträchtigte Stressregulation Erhöhtes Risiko für (schwere) depressive Erkrankungen
BDNF	Erhöhtes Depressionsrisiko Häufiger auftretende depressive Episoden Zeitverzögertes und vermindertes Ansprechen auf Antidepressiva, einschließlich Citalopram

Profil Oxidativer Stress / Nitrosativer Stress

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und reaktive Stickstoffspezies (RNS) haben wichtige physiologische Funktionen. Wenn aber das Gleichgewicht zwischen der Produktion und der Entfernung von ROS / RNS gestört ist und immer mehr freie Radikale im Körper auftreten, können Zellen bis zu ihrem Tod geschädigt werden. Lipide, Proteine, Kohlenhydrate und die DNA können in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Dieses Phänomen wird eng mit einer Reihe menschlicher Krankheiten in Verbindung gebracht. Wissenschaftlichen Studien zufolge korrelieren besonders diese Erkrankungen mit einer erhöhten Belastung durch oxidativen und nitrosativen Stress: Arteriosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, systemische Entzündungsprozesse, Diabetes mellitus, Krebserkrankungen, vorzeitige Alterungsprozesse und neurodegenerative Störungen wie Amyotrophe Lateralsklerose, Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson. [17] Überdies scheint der oxidative und nitrosative Stress beim alternden Menschen eine Rolle zu spielen, und zwar im kardiovaskulären System. Kardiovaskuläre Alterung zeigt sich in einer Verschlechterung der endothelialen Funktionen und der myokardialen Leistung. Epidemiologische Studien

weisen darauf hin, dass der Alterungsprozess selbst, auch wenn andere Risikofaktoren fehlen wie Diabetes, Bluthochdruck, zu hoher Cholesterinspiegel, die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit bis hin zur Morbidität negativ beeinflusst. [18] Unser Genprofil identifiziert in folgenden Genen Polymorphismen, die Einfluss auf die Entstehung von oxidativem und nitrosativem Stress nehmen und als Risikofaktoren für das Auftreten entsprechender Erkrankungen gelten: NQO1 (NAD(P)H-Quinonoxido-reduktase-Gen), e-NOS/NOS3 (endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase-Gen), SOD2 (Superoxiddismutase 2-Gen), MTHFR (Methylentetrahydrofolat-Reduktase-Gen) und PON1 (Paraoxonase 1-Gen).

Gen	Pathogenese bei vorhandenem Risikoallel
NQO1	Eingeschränkte Entgiftungsleistung v. a. von ROS, Chinonen, Benzol und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen Deutliche Einschränkung von Coenzym Q10 und Vitamin E Erhöhtes Risiko für mutagene, karzinogene und zytotoxische Prozesse
eNOS/ NOS3	Verminderte endotheliale NO-Bildung Fördert oxidative Zellschädigungen Erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ischämischen Schlaganfall und essenzielle Hypertonie Erhöhtes Risiko für Morbus Alzheimer und Präeklampsie/Eklampsie
SOD2	Eingeschränkte antioxidative Funktion, dadurch mitochondriale Schäden Erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen Erhöhter Blutdruck Erhöhtes Risiko für Alzheimer und Parkinson Erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen
MTHFR	Erniedrigte Folsäurespiegel Erhöhte Homocysteinspiegel Erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen
PON1	Vermehrte Oxidation von LDL Eingeschränkte Entgiftung u. a. von phosphororganischen Insektiziden, Nervengiften, Lactonen (wie Statinen), Glucuronid-Medikamenten, Thiolactonen, Östrogenen etc. Erhöhtes Risiko für entzündliche, arteriosklerotische Plaques und deren Folgeerkrankungen Erhöhtes Risiko für bakterielle Infekte, Arthritis und karzinogene Prozesse Beeinflussung einiger Medikamente (Statine, Pilocarpin etc.), daher Dosisanpassung berücksichtigen!

Profil Genetische Entzündungsneigung

Sie werden als ‚Epidemie der Moderne‘ bezeichnet – Erkrankungen, denen eine anhaltende systemische Entzündungsreaktion des Körpers zugrunde liegt. Allein in Deutschland sind Millionen Menschen von chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Allergien, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, rheumatischen Beschwerden, Schilddrüsenerkrankungen, Osteoporose, Entzündungen des Magen-Darm-Traktes und Parodontitis betroffen. Die Prävalenz dieser Erkrankungen wurde bereits 2010 für die westlichen Wohlstandsgesellschaften mit 5 %–7 % angegeben. [19] Die Aufklärung proinflammatorischer Mechanismen war und ist deshalb Ziel intensiver wissenschaftlicher Forschung. [20] Die Individualität des Menschen zeigt sich auch darin, dass sein Immunsystem auf Entzündungsreize, z. B. durch Bakterien, Antigene und Fremdstoffe, ganz unterschiedlich reagiert. Bestimmte Polymorphismen stehen in Verbindung mit einer gesteigerten oder sogar überschießenden Immunantwort auf einen entsprechenden Reiz.



Unser Profil gibt Aufschluss über die vier wichtigsten Mutationen pro- und anti-entzündlicher Schlüssel-Zytokine und wird so zu einem wertvollen Instrument für Prophylaxe und Therapieplanung. Über die Feststellung des genetischen Entzündungsgrades können Risikopatienten identifiziert und hinsichtlich ihrer Therapieoptionen individuell beraten werden. Das Wissen um die erhöhte Entzündungsbereitschaft eines Patienten sichert auch den Behandlungserfolg. Unsere Untersuchung weist Polymorphismen in folgenden Genen nach: IL-1A (Interleukin-1 α), IL-1B (Interleukin-1 β), TNFA (Tumornekrosefaktor- α) und IL-1RN (Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist).

Gen	Pathogenese bei vorhandenem Risikoallel
IL-1A IL-1B	- Inadäquate Immunantwort – übersteigerte Entzündungsreaktion - Osteoklastenaktivierung – fördert Knochenabbau - Erhöhtes Risiko für Osteoporose und chronische Osteomyelitis - Erhöhte Anfälligkeit für Bandscheibenerkrankungen - Erhöhtes Risiko für Parodontitis - Erhöhtes Risiko für neurodegenerative Erkrankungen (v. a. Alzheimer) - Erhöhtes Risiko für rheumatoide Arthritis
TNF- α	- Zu starke Entzündungsreaktion - Triggert chronisch-entzündliche Erkrankungen - Erhöht ACTH und Cortisol - Reduziert ATP-Bildung - Steigert IDO-Aktivität - Vermehrt Adhäsionsmoleküle am Gefäßendothel - Steigert Schmerzwahrnehmung - Setzt Fettsäuren frei - Aktiviert Osteoklasten - Erhöhtes Risiko für eine Vielzahl an Erkrankungen, z. B. Autoimmunerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurodegenerative und psychische Erkrankungen, Insulinresistenz und Krebs
IL-1RN	- Eingeschränkte regulative Entzündungshemmung - Fördert chronisch fortschreitende Erkrankungen - Erhöhtes Risiko für Knochenbrüche und Magenkrebs
Bei Polymorphismen der oberen Gene 6-fach erhöhtes Risiko für Implantat-Verlust dentaler Titanimplantate	

Vitamingenetik

Vitamine sind essenzielle Nahrungsbestandteile. Sie gehören zu den Stoffen, die der Körper zur Aufrechterhaltung seiner Funktionen nicht synthetisieren kann. Sie besitzen keinen energetischen Wert, aber wesentliche biochemische Funktionen und Reaktionen können nur ausgeführt oder katalysiert werden, wenn eine ausreichende Vitaminaufnahme gewährleistet ist. Auch wenn ein Mangel an Vitaminen in den westlichen Wohlstandsnationen bei den meisten Vitaminen eher selten ist, so kommt er doch besonders bei chronisch kranken oder alkoholabhängigen Personen vor. Auch Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen und gestörter Assimilation oder Resorption sind betroffen. Ältere Bevölkerungsgruppen weisen gleichfalls Mängel an Vitaminen auf, besonders an Vitamin D und Vitamin B12, auch wenn diese Mangelzustände nicht selten subklinisch bleiben. Häufig können u. a. Hautveränderungen und neurologische Auffälligkeiten auf einen Vitaminmangel hinweisen. Auf der anderen Seite kann die übermäßige Zufuhr von Vitaminen gleichfalls Krankheiten hervorrufen, so zum Beispiel eine Vitamin A-Vergiftung. [21] Dass die Gen-Ausstattung eines Menschen auf die Resorption von Vitaminen oder umgekehrt die Zufuhr von Vitaminen Auswirkungen auf die Genexpression hat, ist Forschungsgegenstand der Nutrigenomik, die die komplexen Wechselwirkungen zwischen Genom und Nahrung untersucht. Evidenzbasiert sind z. B. die Wirkungen von Vitamin A und Vitamin D auf die Genexpression. In vivo wurde auch ein Zusammenhang zwischen Vitamin B12 und der DNA-Methylierung gezeigt. [22] Erhärtet wurde der Zusammenhang mittlerweile auch durch klinische Studien. [23] Wir untersuchen in unseren Profilen die Vitamine A, B12 und D.



Vitamin D ist sowohl ein fettlösliches Vitamin, das mit der Nahrung aufgenommen wird, als auch die Vorstufe eines Hormons, das vom Körper selbst hergestellt werden kann und eine enge strukturelle Verwandtschaft mit Cholesterin zeigt. Es hilft dem Körper, Calcium und Phosphor zu absorbieren und zu speichern. Beides ist entscheidend für den Aufbau und Erhalt der Knochen. Jedoch machen Forschungen der letzten zwei Jahrzehnte immer wieder bisher unbekannte Funktionen und Wirkungen des Vitamins auf nahezu alle Bereiche des Körpers offenbar. Laborstudien zeigen, dass Vitamin D unter anderem das Wachstum von Krebszellen reduziert, bei der Kontrolle von Infektionen hilft und Entzündungen verringern kann. Ein Mangel an Vitamin D wird mittlerweile nicht nur mit Knochenerkrankungen, sondern mit einer Vielzahl weiterer Krankheiten in Verbindung gebracht. Darunter zählen rheumatoide Arthritis, Parkinson- Krankheit, Alzheimer und Diabetes. Trotz dieses Wissenstandes gleicht der Vitamin D-Mangel in seiner Ausbreitung einer globalen Epidemie, die sowohl Entwicklungsländer als auch Industrienationen betrifft. [24] Umso wichtiger ist das Wissen um die Entstehung, Verstoffwechslung und Wirkung dieses Vitamins als Voraussetzung für eine gezielte Diagnostik und erfolgreiche Versorgung. Der Vitamin D-Metabolismus ist komplex. Gen-Polymorphismen können diesen Stoffwechsel negativ beeinflussen, indem sie die kodierten Proteine in ihrer Funktion verstärken, vermindern oder auch ganz aufheben. Wir untersuchen die Gene NADSYN, CYP2R1, CYP27B1, VDBP, VDR und CYP24A1 darauf, ob ein Polymorphismus (SNP) vorliegt.

Gen	Pathogenese bei vorhandenem Risikoallel
NADSYN	Verstärkte Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin in Cholesterin Vitamin D 25 OH-Mangel Erhöhtes Risiko für Rachitis und Osteomalazie
CYP2R1	Reduzierte Umwandlung von Vitamin D3 (Cholecalciferol) in 25-Hydroxy-Vitamin D3 (Calcidiol) Vitamin D 25 OH-Mangel Deutlich eingeschränkte Mineralienaufnahme aus dem Darm
CYP27B1	Reduzierte Umwandlung von 25-Hydroxy-Vitamin D3 (Calcidiol) in aktives 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 (Calcitriol) Vitamin D 1,25 OH-Mangel Erhöhtes Risiko für Multiple Sklerose
VDBP	Eingeschränkter Vitamin D-Transport Eingeschränkte Verfügbarkeit in den Zielorganen Niedrige Vitamin D-Spiegel
VDR	Eingeschränkte Kalziumaufnahme aus dem Darm Niedrigere Vitamin D-Rezeptor-Aktivität Niedrigere zelluläre Vitamin D-Rezeptor-Dichte Schlechteres Ansprechen von 1,25 OH Vit. D → ‚Therapieresistenz‘ Assoziiert mit niedrigem Knochenmineralgewebe Erhöhtes Osteoporoserisiko C-Allel des SNPs rs731236: erhöhtes Risiko für MS und Morbus Parkinson
CYP24A1	Verminderter Vitamin D-Abbau Erhöhte intrazelluläre Spiegel des aktiven 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 (Calcitriol) Erhöhte Kalziumspiegel Kalziumablagerungen in den Nieren Erhöhtes Risiko für Nierensteine

Vitamin B12 ist ein wasserlösliches Vitamin der B-Gruppe, das Cobalt als Zentralatom enthält. Vitamin B12 ist von zentraler Bedeutung für den Stoffwechsel, besonders für die Nukleinsäure-Synthese, für die Zellteilung, die Myelinbildung und die Hämatopoese. Vitamin B12 kann ausschließlich von Mikroorganismen gebildet werden und ist vor allem in Fleisch, Fisch, in Muscheln, in Eiern und in der Milch enthalten. Vitamin B12-Mangel tritt besonders bei älteren Menschen auf. Wir untersuchen auf zwei Polymorphismen im FUT2-Gen (rs1047781, rs601338), die in Zusammenhang stehen mit reduzierten Vitamin B12-Spiegeln aufgrund von Malabsorption. [25]

Vitamin A ist ein essenzieller, fettlöslicher Nährstoff, der für zahlreiche biologische Prozesse wie Sehvorgang, Immunfunktion, Zelldifferenzierung und Embryonalentwicklung unverzichtbar ist. Mit Vitamin A wird eine Gruppe von Verbindungen bezeichnet, die Vitamin A-Wirkung besitzen. Retinol ist die zentrale Wirkform. Retinol kann vom menschlichen Körper in andere Wirkformen umgewandelt und als Retinylester gespeichert werden. Dieses sogenannte vorgebildete Vitamin A ist ausschließlich in tierischen Lebensmitteln enthalten. In Pflanzen finden sich eine Reihe von Provitamin A-Carotinoiden, die in unterschiedlichem Maße zu Vitamin A umgewandelt werden können. Das für die menschliche Vitamin A-Versorgung bedeutendste Provitamin A ist das β -Carotin, da es eine hohe Umwandlungsrate in Retinol besitzt. Provitamin A-Carotinoide sind nicht essenziell, aber insbesondere bei überwiegend vegetarischer bzw. veganer Ernährung für die Aufrechterhaltung eines adäquaten Vitamin A-Status von besonderer Bedeutung. Wir untersuchen zwei Polymorphismen im BCMO1-Gen (rs12934922 und rs7501331), das β -Carotin über einen Dioxygenase-Mechanismus symmetrisch in zwei Moleküle Retinal aufspaltet. Auf diesem Wege lässt sich der Phänotyp identifizieren, der β -Carotin nur schlecht in Retinal umwandelt. [26] Er leidet mittelbar an Mangel der Retinsäure, die wichtig für die Kollagenbildung der Haut ist.

Profil Pharmakogenetik

Menschen sprechen auf Medikamente individuell unterschiedlich an. Auch wenn sich diese Unterschiede statistisch mit einer gewissen Unschärfe nivellieren lassen, wie man auf jedem Beipackzettel lesen kann, so können sich individuell dramatische Folgen der fehlenden Wirksamkeit oder der Unverträglichkeit ergeben. Die Pharmakogenetik untersucht den Einfluss genetischer Eigenschaften auf Wirkstärke und -qualität (Pharmakodynamik), auf die Geschwindigkeit der Aufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung (Pharmakokinetik) und auf das Risiko von Nebenwirkungen wie Überempfindlichkeitsreaktionen. [27] Beispiele von pharmakogenetischen Markern hoher Bedeutung sind das Phase-II-Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT), das eine wichtige Rolle bei der Metabolisierung von Azathioprin oder Mercaptopurin hat. Homozygote Träger der inaktiven TPMT-Varianten (1:180 in der deutschen Bevölkerung) entwickeln bei einer normaldosierten Azathioprin-Therapie im Rahmen entzündlicher Darmerkrankungen oder kindlicher akuter lymphatischer Leukämie Leukopenien oder auch lebensgefährdende Panzytopenien. Bei Nachweis der fehlenden Aktivität des Gens wird eine Reduktion der Initialdosis um 90 % empfohlen. Enzyme des Cytochrom-P450-Systems sind ein weiteres Beispiel: Sie sind maßgeblich an der Metabolisierung von Antidepressiva und Antipsychotika beteiligt.

CYP2D6 und CYP2C19 kodieren über die Enzyme die Metabolisierung trizyklischer Antidepressiva wie Amitriptylin, Nortriptylin oder Imipramin. Beide Gene sind hochpolymorph. Verschiedene Varianten können zu einem Aktivitätsverlust führen oder Genduplikation auch zu einer Aktivitätssteigerung. Folgen sind ein Ausbleiben der Wirkung oder das Auftreten von Nebenwirkungen. Bei einem Poor Metabolizer-Status wird daher empfohlen, auf andere Medikamentenklassen auszuweichen oder die Dosis zu reduzieren. Bei Genduplikationen wird die Empfehlung einer Vermeidung von Trizyklika oder einer Steigerung der Dosis gegeben. Auch im kardiologischen Bereich lassen sich schlagende Beispiele finden für häufig verwendete Medikamente wie das Antikoagulans Warfarin (VKORC1, CYP2C9) und den Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel (CYP2C19). Bei Langsam-Metabolisierern ändert sich die Dosisempfehlung (FDA) von Warfarin um den Faktor 10. Bei Clopidogrel wird diskutiert, ob CYP2C19-Langsam-Metabolisierer ein höheres Risiko von Stent-Rethrombosen haben. [28] Unsere umfassende pharmakogenetische Analyse gestattet es, personalisierte Therapiepläne zu erstellen. Untersucht werden 32 Gene mit 88 Polymorphismen, die mit dem Ansprechen auf Arzneimittel in Verbindung stehen. Berücksichtigt werden mehr als 100 Arzneimittelwirkstoffe. Der Test ermöglicht Medikamentendosierungen anzupassen, Nebenwirkungen zu vermeiden oder alternative Wirkstoffe auszuwählen. Die Gene werden im Hinblick auf folgende therapeutische Felder untersucht:

PSYCHIATRIE	SCHMERZTHERAPIE	ONKOLOGIE	DIABETES	HERZ-KREISLAUF
COMT, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, DRD2, HLA-A, HLA-B, HTR2A, HTR2C, MC4R	ABCB1, COMT, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, OPRM1	ABCB1, CYP2D6, CYP3A4, DPYD, GSTP1, MTHFR, NUDT15, TPMT, UGT1A1	C11orf65/ATM, CYP2C8, CYP2C9, TCF7L2	ABCB1, ABCG2, APOE, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, F2, F5, MTHFR, SLCO1B1, VKORC1

Relevante Medikamente/Wirkstoffe in den Therapiefeldern sind:

PSYCHIATRIE			
Amisulprid	Clomipramin	Haloperidol	Phenytoin
Amitriptylin	Clozapin	Illoperidon	Pimozid
Amphetamin	Desipramin	Imipramin	Quetiapin
Aripiprazol	Diazepam	Mirtazapin	Risperidon
Atomoxetin	Donepezil	Nortriptylin	Sertralin
Brexpiprazol	Doxepin	Olanzapin	Tetrabenazin
Brivaracetam	Escitalopram	Oxcarbazepin	Trimipramin
Carbamazepin	Fluoxetin	Paliperidon	Venlafaxin
Citalopram	Fluvoxamin	Paroxetin	Vortioxetin
Clobazam	Galantamin	Perphenazin	Ziprasidon

SCHMERZTHERAPIE			
Carisoprodol	Fentanyl	Meloxicam	Oxycodon
Celecoxib	Flurbiprofen	Methadon	Piroxicam
Codein	Ibuprofen	Morphin	Remifentanil
Diclofenac	Lornoxicam	Naloxon	Sufentanil

ONKOLOGIE			
Cabazitaxel	Epirubicin	Mercaptopurin	Tamoxifen
Capecitabin	Erlotinib	Methotrexat	Tegafur
Carboplatin	Fluorouracil	Ondansetron	Thioguanin
Cisplatin	Gefitinib	Oxaliplatin	Tropisetron
Cyclophosphamid	Irinotecan	Sunitinib	

DIABETES			
Chlorpropamid	Glimepirid	Metformin	Tolbutamid
Glibenclamid	Glipizid	Rosiglitazon	
Gliclazid	Gliquidon	Tolazamid	

HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN			
Acenocoumarol	Digoxin	Phenprocoumon	Rivaroxaban
Acetylsalicylsäure	Flecainid	Pitavastatin	Rosuvastatin
Atorvastatin	Losartan	Pravastatin	Simvastatin
Clopidogrel	Metoprolol	Propafenon	Warfarin

Literaturverzeichnis:

- [1] Lehmann I. 471. Bedeutung der Epigenetik bei Krankheiten und Behandlung. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. Harrisons Innere Medizin. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag. 2020.
- [2] Nowossadeck E (2012) Demografische Alterung und Folgen für das Gesundheitswesen. Hrsg. Robert Koch-Institut Berlin, GBE kompakt E3(2) www.rki.de/gbekompakt (Stand: 11.04.2012).
- [3] Biotransformation. In: Vohr HW. (eds.) Encyclopedia of Immunotoxicology. Springer, Berlin, Heidelberg 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54596-2_200176; Biotransformation. In: Stoleran I.P. (eds) Encyclopedia of Psychopharmacology. Springer, Berlin, Heidelberg 2010. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68706-1_4088.
- [4] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
- [5] Blohmer J. 388. Menopause und postmenopausale Hormontherapie. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. Harrisons Innere Medizin. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020, 3472-3482.
- [6] Antonovsky A. Health, stress, and coping. New perspectives on mental and physical wellbeing, San Francisco 1979; Antonovsky A. Unraveling the mystery of health. How people manage stress and stay well, San Francisco 1987; Antonovsky A. Salutogenese. Zur Entmystifizierung der Gesundheit. Erweiterte deutsche Ausgabe von Alexa Franke, Tübingen 1997.
- [7] Maier W, Rujescu D. Genetik bei psychischen Erkrankungen. In: Möller HJ et al. (Eds.) Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Berlin, Heidelberg 2011, 127–165.
- [8] WHO: Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates, Genf 2017.
- [9] Jacobi F, Höfler M, Strehle J et al. Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ (DEGS1-MH). Nervenarzt 87, 88–90 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00115-015-4458-7>.
- [10] International Agency for Research on Cancer (IARC). 2021. Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages. <http://gco.iarc.fr/today/>.
- [11] Wray NR, Ripke S, Mattheisen M et al. Genomewide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. Nat Genet. 2018 May;50(5):668-681. doi: 10.1038/s41588-018-0090-3. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29700475; PMCID: PMC5934326.
- [12] Mück-Seler D, Pivac N. Serotonin. Periodicum Biologorum. 2011 VOL. 113, No 1, 29–41.
- [13] Baxter M, Murray E. The amygdala and reward. Nat Rev Neurosci 3, 563–573 (2002). <https://doi.org/10.1038/nrn875>.
- [14] Jokisch D, Bellebaum C, Daum I. (2005). Das serotonerge System und Kognition. In: Przuntek H, Müller T (eds). Das serotonerge System aus neurologischer und psychiatrischer Sicht. Steinkopff 2005. https://doi.org/10.1007/3-7985-1537-9_4.
- [15] Kriegebaum C, Gutknecht L, Schmitt A, Lesch KP, Reif A. Serotonin Kompakt – Teil 1. Neurobiologische und entwicklungsgenetische Grundlagen [Serotonin now: Part 1. Neurobiology and developmental genetics]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2010 Jun;78(6):319-31. German. doi: 10.1055/s-0029-1245240. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20340067.
- [16] Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science. 1996 Nov 29;274(5292):1527-31. doi: 10.1126/science.274.5292.1527. PMID: 8929413; Golimbet VE, Alfimova MV, Mitushina NG. Polimorfizm gena retseptora serotoninina (5HTR2A) i osobennosti lichnosti [Polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (5HTR2A) and personality traits]. Mol Biol (Mosk). 2004 May-Jun;38(3):404-12. Russian. PMID: 15285608; Serretti A, Calati R, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Colombo C, Rujescu D. 5-HT2A SNPs and the Temperament and Character Inventory. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Aug 15;31(6):1275-81. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.05.008. Epub 2007 May 26. PMID: 17590256.

- [17] Dalle-Donne I, Scaloni A, Giustarini D, Cavarra E, Tell G, Lungarella G, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: the contribution of redox proteomics. *Mass Spectrom Rev.* 2005 Jan-Feb;24(1):55-99. doi: 10.1002/mas.20006. PMID: 15389864; Csiszar A, Pacher P, Kaley G, Ungvari Z. Role of oxidative and nitrosative stress, longevity genes and poly (ADP-ribose) polymerase in cardiovascular dysfunction associated with aging. *Curr Vasc Pharmacol.* 2005 Jul;3(3):285-91. doi: 10.2174/1570161054368616. PMID: 16026324; PMCID: PMC2228271.
- [18] Csiszar A, Pacher P, Kaley G, Ungvari Z. Role of oxidative and nitrosative stress, longevity genes and poly (ADP-ribose) polymerase in cardiovascular dysfunction associated with aging. *Curr Vasc Pharmacol.* 2005 Jul;3(3):285-91. doi: 10.2174/1570161054368616. PMID: 16026324; PMCID: PMC2228271; Izzo C, Vitillo P, Di Pietro P, Visco V, Strianese A, Virtuoso N, Ciccarelli M, Galasso G, Carrizzo A, Vecchione C. The Role of Oxidative Stress in Cardiovascular Aging and Cardiovascular Diseases. *Life (Basel).* 2021 Jan 15;11(1):60. doi: 10.3390/life11010060. PMID: 33467601; PMCID: PMC7829951.
- [19] El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of immunemediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. *J Rheumatol Suppl.* 2010 May;85:2-10. doi: 10.3899/jrheum.091461. PMID: 20436161.
- [20] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=immunemediated+inflammatory+diseases>.
- [21] Pirlich M. 326. Vitamine und Spurenelemente – Mangel und Überschuss. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin.* 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020, 2869–2880.
- [22] Joost HG. Nutrigenomik. Grundlagen, Stand der Forschung, Anwendungen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2006 49:1011–1019 DOI 10.1007/s00103-006-0047-z.
- [23] Yadav DK, Shrestha S, Lillycrop KA, Joglekar CV, Pan H, Holbrook JD, Fall CH, Yajnik CS, Chandak GR. Vitamin B12 supplementation influences methylation of genes associated with Type 2 diabetes and its intermediate traits. *Epigenomics.* 2018 Jan;10(1):71-90. doi: 10.2217/epi-2017-0102. Epub 2017 Nov 14.
- [24] Shah I, Akhtar MK, Hisaindee S, Rauf MA, Sadig M, Ashraf SS. Clinical diagnostic tools for Vitamin D assessment, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 180, pp. 105–117, 2018, doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.10.003; Čierny D et al. The association of rs703842 variants in CYP27B1 with multiple sclerosis susceptibility is influenced by the HLA-DRB1*15:01 allele in Slovaks, *J. Neuroimmunol.*, vol. 330, pp. 123–129, May 2019, doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.006.
- [25] Lin X, Lu D, Gao Y, Tao S, Yang X, Feng J, Tan A, Zhang H, Hu Y, Qin X, Kim ST, Peng T, Li L, Mo L, Zhang S, Trent JM, Mo Z, Zheng SL, Xu J, Sun J. Genome-wide association study identifies novel loci associated with serum level of vitamin B12 in Chinese men. *Hum Mol Genet.* 2012 Jun 1;21(11):2610-7. doi: 10.1093/hmg/dds062. Epub 2012 Feb 24. PMID: 22367966; Caramaschi D, Sharp GC, Nohr EA, Berryman K, Lewis SJ, Davey Smith G, Relton CL. Exploring a causal role of DNA methylation in the relationship between maternal vitamin B12 during pregnancy and child's IQ at age 8, cognitive performance and educational attainment: a two-step Mendelian randomization study. *Hum Mol Genet.* 2017 Aug 1;26(15):3001-3013. doi: 10.1093/hmg/ddx164. PMID: 28453778; PMCID: PMC5703349; Chery C, Hehn A, Mrabet N, Oussalah A, Jeannesson E, Besseau C, Alberto JM, Gross I, Josse T, Gérard P, Guéant-Rodriguez RM, Freund JN, Devignes J, Bourgaud F, Peyrin-Biroulet L, Feillet F, Guéant JL. Gastric intrinsic factor deficiency with combined GIF heterozygous mutations and FUT2 secretor variant. *Biochimie.* 2013 May;95(5):995-1001. doi: 10.1016/j.biochi.2013.01.022. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23402911; Hazra A, Kraft P, Selhub J, Giovannucci EL, Thomas G, Hoover RN, Chanock SJ, Hunter DJ. Common variants of FUT2 are associated with plasma vitamin B12 levels. *Nat Genet.* 2008 Oct;40(10):1160-2. doi: 10.1038/ng.210. Epub 2008 Sep 7. PMID: 18776911; PMCID: PMC2673801.
- [26] Leung WC, Hessel S, Méplan C, Flint J, Oberhauser V, Tourniaire F, Hesketh JE, von Lintig J, Lietz G. Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding betacarotene 15,15'-monooxygenase alter betacarotene metabolism in female volunteers. *FASEB J.* 2009 Apr;23(4):1041-53. doi: 10.1096/fj.08-121962. Epub 2008 Dec 22. PMID: 19103647.
- [27] Cascorbi I. Pharmakogenetik. Aktueller Stand – Fakten und Fiktionen. *medgen* 2017 29:389–396. <https://doi.org/10.1007/s11825-017-0146-2>.
- [28] Cascorbi I. Pharmakogenetik. Aktueller Stand – Fakten und Fiktionen. *medgen* 2017 29:389–396, hier 390–393. <https://doi.org/10.1007/s11825-017-0146-2>.

Bildnachweise:

© Alliance - stock.adobe.com

© Giovanni Cancemi - stock.adobe.com

© ktsdesign - stock.adobe.com

© manuta - stock.adobe.com

© motortion - stock.adobe.com

© Mr.Ballermann - stock.adobe.com

© natros - stock.adobe.com

© rost9 - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de