

Text von Ethan Watters

## Epigenetik: der Übercode

Eine neue Disziplin, die "Epigenetik", räumt mit alten Vorstellungen auf: Gene sind nicht starr, sondern ein Leben lang formbar. Wir selbst können sie durch den Lebensstil, etwa die Ernährung, an- oder ausschalten. Genetisch beeinflusste Krankheiten lässt sich so vorbeugen. Sogar über das eigene Leben hinaus: bei Kindern und Kindeskindern

Eine Extraportion Vitamin B12, ein bisschen Folsäure, eine Prise Cholin - allesamt Stoffe, die sich in vielen in Apotheken erhältlichen Nahrungsergänzungsmitteln finden. Randy Jirtle von der Duke University im amerikanischen Durham und sein Mitarbeiter Robert Waterland setzten die aufgepeppt Diät dicken, gelben Mäusen vor, die in der Wissenschaft unter dem Namen Agouti-Mäuse laufen. Das Agouti-Gen in ihrem Erbgut ist es, das den Tieren ein gelbes Fell verleiht, sie gefräßig macht. Die Weibchen bekamen das Futter zwei Wochen vor der Paarung und während der Schwangerschaft. Wenn Agouti-Mäuse Nachwuchs bekommen, wird dieser normalerweise ebenso gelb, ebenso fett und ebenso krankheitsanfällig, wie es die Eltern sind. Die Mehrzahl der Nagerkinder in Jirtles Experiment schlug jedoch aus der Art: Sie waren überwiegend schlank und braun. Außerdem fehlte den Sprösslingen die Veranlagung für Krebs und Diabetes. Durch einen subtilen Prozess war das Agouti-Gen abgeschaltet worden. Und das, ohne einen einzigen "Buchstaben" im Erbgut der Nager umzuschreiben.

## Drei Milliarden Bausteine im Erbgut

Jirtles Aufregung ist verständlich. Denn wenn Genetiker von Mäusen sprechen, meinen sie meist auch den Menschen. Das menschliche Erbgut: drei Milliarden Bausteine, etwa 25.000 Gene, dazwischen eine Unmenge scheinbar sinnloser Sequenzen, insgesamt ein zwei Meter langer Faden aus Desoxyribonukleinsäure (DNS). Dieses Riesenmolekül gilt heute weithin als Bauplan für den menschlichen Körper. Aber es werden Anweisungen benötigt, wann welcher Schritt auszuführen ist. So enthält eine Leberzelle dieselben genetischen Informationen wie eine Gehirnzelle, dennoch erfüllen beide völlig unterschiedliche Aufgaben, produzieren beide spezielle Eiweiße in typischen Mengen. Zwar kann man gewisse Details dieses Differenzierungsprozesses durch das Regiment von Steuerungs-Genen erklären, die in den DNS-Faden integriert sind. Doch seit Jahren mehrten sich die Hinweise darauf, dass die Aktivität vieler Gene auch von außen beeinflusst wird: Bestimmte Proteine heften sich an die DNS und helfen, jenes Enzym in Position zu bringen, das den genetischen Code abliest.

## Schalter, die Gene an- und ausknipsen

Wie dieses Merken funktioniert, ist Gegenstand eines der gegenwärtig aufregendsten Forschungsfelder der Molekularbiologie: der "Epigenetik". Epigenetische Marker stecken nicht in den Buchstaben der DNS selbst, sondern auf ihr: Es sind chemische Anhängsel, die entlang des Doppel-Helix-Strangs oder auf dem "Verpackungsmaterial" der DNS verteilt sind. Sie wirken als Schalter, die Gene an- und ausknipsen. In den vergangenen Jahren haben Epigenetiker große Fortschritte im Verständnis dieser übergeordneten Steuermechanismen erzielt. Dabei wurde immer

klarer, dass das Epigenom für die Entwicklung eines gesunden Organismus ebenso wichtig ist wie die DNS selbst. Deutlich wurde bei den Forschungen auch, dass das Epigenom durch äußere Einflüsse weit leichter als die Gene verändert werden kann. Die größte Überraschung aber ist: Epigenetische Signale werden von den Eltern an die Kinder weitergegeben.

Die neuen Entdeckungen erschüttern das bisherige Wissen über Genetik und gängige Vorstellungen von Identität. Stellen also infrage, was gemeinhin angenommen wird: dass die DNS unser Aussehen, unsere Persönlichkeit und unsere Krankheitsrisiken bestimmt. Die These "Die Gene sind unser Schicksal" ist bei vielen zur Überzeugung geworden. Solche eindimensionalen Vorstellungen aber sind nun obsolet. Denn selbst wenn Menschen exakt über die gleichen Gene verfügen, unterscheiden sie sich häufig in den Mustern der Genaktivität und damit auch in ihren Eigenschaften.

Derzeit arbeiten Wissenschaftler intensiv daran, die biochemischen Mechanismen der epigenetischen Steuerung zu enthüllen. Einer der Regelvorgänge, so hat sich dabei herausgestellt, setzt am "Verpackungsmaterial" der DNS an. Denn der Erbfaden liegt nicht lose im Zellkern, sondern ist auf zylindrische Proteine - "Histone" - gewickelt, und zwar derart, dass eine Kette mit Perlen wie bei einem Rosenkranz entsteht. Damit Enzyme die Informationen des Erbcodes lesen und abschreiben können, muss die betreffende Region der DNS für sie zugänglich sein. Zugang finden sie nur, wenn die Erbsubstanz in lockerer Form vorliegt. Um dies zu ermöglichen, müssen die Histonproteine bestimmte Anhängsel tragen. Sind diese dagegen nicht vorhanden, ist die Erbsubstanz dicht gepackt, und das Gen bleibt inaktiv. Viele Details dieses Schaltvorgangs sind allerdings noch nicht entschlüsselt.

### Ein Enzym gegen Krebs

"Das Leben ändert sich ständig", sagt Moshe Szyf, Pharmakologe an der Mc-Gill-Universität in Montréal, "und der epigenetische Code, der unsere DNS kontrolliert, erweist sich als der

Mechanismus, mit dem wir uns diesen Veränderungen anpassen. Die Epigenetik zeigt uns, dass kleine Dinge im Leben große Wirkung entfalten können." Szyf ist einer jener Pioniere, die epigenetische Marker erstmals mit Krankheiten in Verbindung brachten. 15 Jahre lang hat er versucht, seine Kollegen von dieser Idee zu überzeugen. In zahlreichen Studien wies er nach, dass bei dem Wandel, in dessen Zuge sich eine Zelle ungebremst zu teilen beginnt, zugleich die Methylierungs-Maschinerie in Gang kommt. Werden Gene, die sonst die Zellteilung kontrollieren, methyliert und damit abgeschaltet, entwickelt sich Krebs. Als Szyf ein Enzym der Methylierungs-Maschinerie blockierte, wuchs kein Tumor.

Aber auch das Umgekehrte kann passieren: Methylgruppen werden entfernt, ein Gen wird aktiviert. Geschieht dies bei einem DNS-Abschnitt, der normalerweise durch Methylierung abgeschaltet ist, weil er das Wachstum von Krebszellen fördert, kann dieser Abschnitt nun seine verheerende Wirkung entfalten. Der enge Zusammenhang zwischen Epigenetik und Tumorwachstum bietet für Szyf Anlass zur Hoffnung. Denn im Gegensatz zu genetischen lassen sich epigenetische Veränderungen im Prinzip rückgängig machen. Ein mutierter DNS-Buchstabe müsste dafür präzise ausgetauscht werden. Doch die Methylierungsmuster sind flexibler und lassen sich einfacher modifizieren. Die US-Arzneimittelbehörde hat bereits einen Wirkstoff zugelassen, der dieser Strategie folgt: 5-Azacytidin hilft beim Myelodysplastischen Syndrom, einer lebensbedrohenden Blutkrankheit.

### Grüner Tee verhindert Wachstum von Tumoren

Sichere Diagnostik und effektive Therapie sind das Eine. Noch besser wäre es, eine Krankheit käme gar nicht erst zum Ausbruch. Einige Forscher suchen daher Wege, die Intaktheit des Epigenoms vorbeugend zu sichern. Ignatia Van den Veyver, Genetikerin am Baylor College of Medicine in Houston, Texas, glaubt, dies könne dereinst mit einer "Methylierungs-Diät" gelingen. Ein Baustein einer solchen Diät wird wohl grüner Tee sein. In Tierversuchen verhinderte das Gebräu das Wachstum von Tumoren in verschiedenen Organen. Auf welche Art es seine schützende Wirkung entfaltet, fanden 2003 Ming Zhu Fang und ihre Kollegen von der Rutgers University in New Jersey heraus: Die im Tee enthaltene Substanz Epigallocatechin-3-gallat (EGCG) sorgt dafür, dass Gene, welche die Entstehung von Krebszellen unterbinden, aber ausgeschaltet sind, wieder aktiviert werden - indem "Lesesperren" demontiert werden. Wie die Wissenschaftler inzwischen zeigen konnten, wirkt das in Sojabohnen vorkommende Pflanzenhormon Genistein ähnlich. In weiteren Studien gelang es Meaney's Team sogar, die frühkindliche Prägung umzukehren: Der Wirkstoff Trichostatin A machte ängstliche Nager stressresistenter, mit der Aminosäure L-Methionin wurden "mutige" Ratten zaghafter. Diese Ergebnisse bieten erstmals eine Erklärung für die Mechanismen, mit denen Umweltfaktoren auch komplexe Verhaltensweisen verändern. Und sie verdeutlichen ebenfalls, dass das Epigenom von Säugetieren nicht nur in der Entwicklungsphase, sondern auch noch in höherem Alter formbar ist. Dass wir also auch noch als Erwachsene an ihm "arbeiten" können, sei es durch Medikamente oder Nahrungsmittel. "Die Experimente bestätigen die Wichtigkeit der Umwelt bei der Entwicklung eines Lebewesens", sagt Michael Meaney. Nun sucht der Forscher beim Menschen nach ähnlichen Phänomenen. Die Erbgut-Abschnitte, die durch liebevolle Aufzucht bei Ratten programmiert werden, kommen, glaubt Meaney, in ähnlicher Form auch im Humangenom vor.

#### Prozesse zum Vorteil manipulieren

Dass die Epigenetik den Blick auf völlig neue Kontrollmechanismen im Organismus und damit auf Möglichkeiten eröffnet, diese Prozesse zu unserem Vorteil zu manipulieren, dürfte nach all den aufgeführten Erkenntnissen kaum noch zu bezweifeln sein. Allerdings ist anzunehmen, dass wir unsere Epigenome längst auch unbeabsichtigt verändern. So enthalten Vitamin-Präparate, die Ärzte Schwangeren zur Verhinderung von Missbildungen empfehlen, einige der Substanzen, mit denen Randy Jirtle seine Agouti-Mäuse fütterte. "Außerdem ist jedes amerikanische Getreideprodukt heutzutage mit Folsäure angereichert", sagt der Wissenschaftler. Und Folsäure sei als potenter Methylgruppen-Lieferant bekannt. Bis vor kurzem galten Behauptungen, dass Anpassungen eines Organismus an die Umwelt auf die Nachkommen übergängen, als wissenschaftliche Häresie. Sie widersprachen dem herrschenden Verständnis der Evolutionstheorie. Demnach sind es zufällige Änderungen im Erbgut (Mutationen), die Lebewesen im Kampf ums Dasein einen Überlebensvorteil verschaffen und es ihnen ermöglichen, sich erfolgreicher fortzupflanzen. Männer, die Hanteln stemmen und dadurch Muskeln zulegen, zeugen nicht unbedingt kräftige Kinder. Ebenso wenig bringen Frauen, die sich schlank hungern, automatisch zarte Babys zur Welt. Bei derartigen Adaptationen bleiben die Keimzellen, in denen das Erbgut ruht, unverändert. Selbst als die Prinzipien der Epigenetik bekannt wurden, nahm man an, dass dieser übergeordnete Code bei der Bildung von Ei- und Samenzelle verloren gehe - in den Keimzellen für die nächste Generation also "reiner Tisch" gemacht und lediglich die Buchstabenfolge der DNS übertragen werde.

#### Vererbung epigenetischer Merkmale pflanzt sich fort

Doch 1999 gelang der Biologin Emma Whitelaw, die heute am Queensland Institute of Medical Research in Australien arbeitet, der Nachweis, dass epigenetische Marker von einer Säugetier-Generation auf die nächste übertragbar sind. Das sie also mit dem Tod eines Individuums nicht

verloren gehen. Wie Jirtle konzentrierte sich Whitelaw bei ihren Experimenten auf das Agouti-Gen in Mäusen, doch ihre Befunde gelten für die gesamte Tierwelt. "Heute glauben viele noch, dass die Information, die wir von den Eltern erhalten, in der Abfolge der DNS-Bausteine liegt. Unsere Studie zeigt jedoch, dass mehr als nur die DNS vererbt wird. In gewisser Weise ist das sogar einleuchtend; denn was wir von unseren Eltern erben, sind Chromosomen, und Chromosomen bestehen nur zu 50 Prozent aus DNS. Die anderen 50 Prozent bestehen aus Eiweiß-Molekülen." Einen weiteren Schock haben die Genetiker zu verkraften, seit sich herausstellt, dass die Vererbung epigenetischer Merkmale nicht bei den unmittelbaren Nachkommen endet, sondern sich weiter fortpflanzen kann, bis zu den Enkeln, Urenkeln, Ururenkeln. 2004 untersuchte der Genetiker Michael Skinner von der Washington State University, wie sich ein in der Landwirtschaft häufig benutztes (in Deutschland allerdings nicht zugelassenes) Anti-Pilzmittel auf die Hodenbildung männlicher Ratten auswirkt. Der Befund wunderte ihn nicht sonderlich: Nager, die im Mutterleib einer hohen Dosis dieses Giftes ausgesetzt waren, produzierten im späteren Leben weniger Spermien. Die Überraschung kam in der folgenden Generation: Auch die Enkel der exponierten Mütter produzierten weniger Spermien – obwohl das Pestizid nicht einen Buchstaben in der DNS verändert hatte. Schließlich trat der Defekt obendrein noch bei deren Kindern und Kindeskindern auf. Und inzwischen mehren sich die Hinweise, dass epigenetische Vererbung auch beim Menschen auftritt.

### Enkel entwickeln Diabetes

Im November 2005 etwa präsentierte Marcus Pembrey, Genetiker am Londoner Institute of Child Health, auf einer Konferenz an der Duke University Aufsehen erregende Belege für diese These: Der Wissenschaftler hatte gemeinsam mit seinem schwedischen Kollegen Lars Olov Bygren bis 1890 zurückreichende Aufzeichnungen über Ernte-Erträge, Lebensmittelpreise und Sterbefälle in einer abgelegenen Stadt Nordschwedens studiert. Dabei zeigte sich, dass die Enkel von Männern, deren Kindheit in eine Zeit des Überflusses fiel, mit größerer Wahrscheinlichkeit Diabetes entwickelten - verknüpft mit dem höheren Risiko eines frühen Todes. Das galt jedoch nur für die männliche Linie, die Enkeltöchter blieben verschont. Sie wiederum waren betroffen, wenn sich ihre Großmutter väterlicherseits überreich ernährt hatte. In diesem Fall kamen die Enkelsöhne gesund davon.

### Umweltbedingungen der heute Lebenden haben Einfluss auf die Nachkommen

Pembrey nimmt an, dass die Nahrungsfülle epigenetische Spuren auf den Geschlechtschromosomen X und Y hinterlässt. Wie weitere Analysen nahelegen, hängen die Auswirkungen in den Folgegenerationen vom "Timing" ab – vom Alter, in dem die erste Generation den Überfluss genoss. Die Großmütter der am stärksten betroffenen Enkeltöchter erlebten die üppigen Zeiten im Uterus oder in der Kindheit - also genau in der Phase, in der sich die Keimzellen in den Eierstöcken entwickeln. Bei Männern dagegen fiel die kritische Spanne in das Ende der Jugendjahre – eine entscheidende Zeit für die spätere Spermienbildung. Die Studien von Pembrey lassen vermuten: Ernährung, Verhalten und Umweltbedingungen der heute Lebenden haben einen immensen Einfluss auf die Gesundheit der Nachkommen – auch weit entfernt. Das bedeutet: Wir müssen in dieser Hinsicht Verantwortung für unsere Kinder und Kindeskinde übernehmen. Entsprechend könnten einige heute verbreitete Krankheiten weit zurückliegende epigenetische Ursachen haben. Michael Meaney, der Psychologe von der kanadischen McGill University, hingegen überlegt, welche Folgen die Epigenetik für die Sozialpolitik hat. Er gibt zu bedenken, dass die frühe Eltern-Kind-Bindung durch Armut, ein Leben in zerrütteten Verhältnissen oder Dauerstreit beeinträchtigt wird. Das wiederum hemmt, wie man auch ohne Epigenetik weiß, die kognitive Entwicklung der betroffenen

Kinder. Aber wirken sich die negativen Faktoren womöglich über epigenetische Prozesse auch auf künftige Generationen aus? "Wir beginnen damit, Ursache-Wirkungs-Pfeile zwischen sozialen und ökonomischen Makrovariablen und kindlicher Hirnentwicklung zu ziehen", sagt Meaney. Und diese Abhängigkeiten seien womöglich ziemlich eng. Lawrence Harper, Psychologe an der University of California in Davis, macht sich ähnliche Gedanken. Er vertritt die These, dass unser epigenetisches Erbe eine Reihe von Persönlichkeitsmerkmalen – darunter Temperament und Intelligenz – beeinflusst. Deshalb dauere es vermutlich mehrere Generationen, um in einer Bevölkerung die Folgen wieder wettzumachen, die Armut, Krieg und Vertreibung im epigenetischen Code hinterließen.