



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2018

Auch erworbene Eigenschaften können vererbt werden

Studer, Hans-Peter ; Mansuy, Isabelle M

Other titles: NVS Naturärzte Vereinigung Schweiz

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-160058>

Scientific Publication in Electronic Form

Published Version

Originally published at:

Studer, Hans-Peter; Mansuy, Isabelle M (2018). Auch erworbene Eigenschaften können vererbt werden. Schweiz: NVS Magazin.

Auch erworbene Eigenschaften können vererbt werden

Herausfordernde Erkenntnisse der Epigenetik



Foto: Robert Stürmer

Vorgängig zur Mitgliederversammlung 2018 der NVS Naturärzte Vereinigung Schweiz informierte die Neurowissenschaftlerin Prof. Dr. Isabelle Mansuy über epigenetische Mechanismen in den Keimzellen und über die Auswirkungen traumatischer Verletzungen auf die psychische Gesundheit über Generationen hinweg. Sie ist im Labor für Neuroepigenetik an der Universität und ETH Zürich tätig. Das, was sie einem Fachpublikum berichtete, ist Teil dieses Artikels, der auch für Laien auf verständliche Weise herauszuarbeiten versucht, wie brisant die Erkenntnisse der Epigenetik sind und wie sehr sie für die Gesellschaft in verschiedenerlei Hinsicht zu einer grossen Herausforderung werden dürften.

Es ist noch nicht allzu lange her, da verkündeten der Leiter des HUMAN Genom-Projekts und der Chef eines privatwirtschaftlichen Forschungsunternehmens zusammen mit dem damaligen US-Präsidenten Bill Clinton stolz, das menschliche Genom weitestgehend entschlüsselt zu haben. Damals, im Juni 2000 und nach der Publikation der menschlichen Gensequenz im Februar 2001, meinte man euphorisch, jetzt sei das Geheimnis des Lebens gelüftet und man könne sich nunmehr an die Reparatur defekter Gene und damit an die Heilung von Krankheiten machen.

Verfrühte Euphorie

Schon zu jener Zeit stutzten die Wissenschaftler allerdings über die Erkenntnis, dass der Mensch statt der erwarteten 100'000 bis 140'000 Gene lediglich deren 26'000 aufwies. Inzwischen wurde diese Zahl sogar auf rund 19'000 herunterkorrigiert. Das sind weniger als die Anzahl Gene einer Maus. Auf den langen DNA-Strängen, die in Form von Basenpaaren unsere Erbinformationen kodieren, wurde inzwischen nur rund 1 Prozent als Gene identifiziert. Den grossen Rest von rund 99 Prozent bezeichnete man als Junk-DNA, als SchrottdNA ohne erkennbare Funktion.

Mittlerweile jedoch wurden die Forscher zur Erkenntnis "gezwungen", dass es sich dabei keinesfalls nur um Schrott handelt, sondern dass diesem sogenannten nicht kodierenden respektive transkribierenden Teil der DNA wichtige Funktionen in der Koordination und Steuerung genetischer Prozesse zukommen. Teile davon entscheiden zum Beispiel, ob Gene aktiviert werden oder nicht. Dabei spielen Umwelteinflüsse im Sinne der Epigenetik eine entscheidende Rolle. Wie sich zudem herausstellte, sind auch die Gene selber viel komplexer als früher angenommen und existieren als klar definierte Einheiten eigentlich gar nicht. Forscher stellen mittlerweile sogar die Frage, ob es sie überhaupt gibt, und wenn ja, wie sie zutreffend definiert werden können.

Wir sind mehr als unsere Gene

Wie auch Frau Professor Mansuy gleich zu Beginn ihres Vortrags hervorhob, ist das epigenetische Konzept relativ neu und wirft vieles über den Haufen, was in der Wissenschaft und der Öffentlichkeit bislang als gültig erachtet wurde. Zuvor dachte man, die DNA sei quasi eine Festplatte, über die Informationen über Generationen hinweg weitergegeben werden. Man erkannte zwar, dass verschiedene Einflüsse auf



diese Festplatte einwirken, dachte jedoch, das bleibe auf das jeweilige Individuum beschränkt und vererbe sich nicht.

Inzwischen mussten die Forscherinnen und Forscher umdenken. Heute weiss man, dass wir mehr sind als die Summe unserer Gene und dass Umwelteinflüsse unser Genom respektive die Art und Weise, wie es sich ausprägt, verändern können – auch über Generationen hinweg. Wie Isabelle Mansuy mit dem obigen Bild veranschaulichte, können sich in der Folge selbst eineiige Zwillinge unterschiedlich entwickeln und sehr verschieden aussehen.

Gene als Informationsspeicher

Anhand einer vereinfachten 3D-Animation (www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA) veranschaulichte Frau Professor Mansuy vorerst, wie die Information eines Gens auf der DNA in eine RNA-Sequenz und schliesslich in ein aus Aminosäuren zusammengesetztes Eiweiss transferiert wird.

Unser Erbgut ist in unserem Zellkern enthalten, verteilt auf 23 Chromosomen-Paare. Jedes Chromosom enthält einen langen, dicht gepackten DNA-Strang, der um Proteine gewickelt ist, die Histone genannt werden. Die DNA hat die Form einer Doppelspirale, einer Doppelhelix, und besteht aus lediglich vier Basen-Molekülen, die paarweise aneinandergereiht sind, wobei Adenin immer kombiniert ist mit Thymin und Cytosin mit Guanin.

Gewisse Abschnitte auf der DNA werden Gene genannt; sie enthalten die Information zur Synthese von Eiweissen. Diese werden gebildet, indem die DNA an einer bestimmten Stelle wie ein Reissverschluss aufgetrennt wird. Daraufhin kann die Gensequenz abgelesen und durch Transkription eine Boten-RNA gebildet wer-

den. Sie wird durch Enzyme allenfalls noch zu-rechtgestutzt und neu zusammengefügt und verlässt den Zellkern hinein ins Zellplasma. Dort wird ihre Information in Einheiten von jeweils drei Basen-Molekülen von einem Ribosom genannten Eiweiss abgelesen. Es erzeugt daraus eine Kette aus Aminosäuren, von denen es zwanzig verschiedene Arten gibt. Diese spezifische Kette formt sich schliesslich zu einem neuen Eiweiss zusammen, das für den Stoffwechsel benötigt wird.

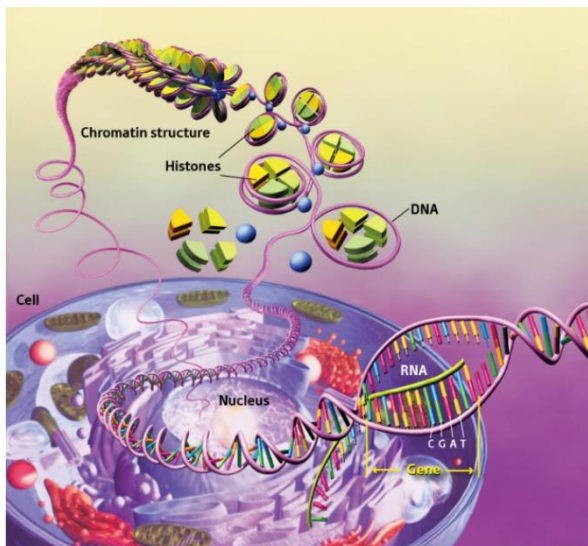
Dynamisches Zusammenspiel zwischen DNA und Nukleosomen

Noch viel komplexer als das Transkribieren der Erbinformation zur Bildung eines spezifischen Eiweisses sind Phänomene wie die Verdoppelung der gesamten DNA bei der Zellteilung, die Ausprägung von unterschiedlichen Zelltypen, die Bildung von Keimzellen (beim Menschen Eizelle und Spermium) oder das Verschmelzen der Erbinformationen von zwei Keimzellen und die Bildung von embryonalen Stammzellen eines neuen Lebewesens der nächsten Generation.

Wie heute bewiesen ist, werden dabei nicht nur Erbinformationen der mütterlichen und väterlichen Gene auf das neue Lebewesen übertragen, sondern auch durch Umwelteinflüsse erworbene Informationen. Eine besondere Rolle kommt dabei der nicht kodierenden DNA zu, das heisst einem erheblichen Teil dessen, was man früher als Junk-DNA bezeichnete. Diese Rolle übt sie aber nicht alleine aus, sondern im Zusammenspiel mit anderen Teilen des Chromatins – der Substanz, aus der die Chromosomen bestehen.

Die rund zwei Meter lange menschliche DNA ist wie gesagt auf 23 Chromosomen verteilt, wo sie in jeweils anderthalb Windungen, die 147 Basenpaare umfassen, auf die Nukleosomen aufgewickelt ist, die je aus acht Histonen bestehen. Das ergibt eine Art Perlenkettenschnur, die auf komplexe Weise gefaltet ist und eine dichte Verpackung der Erbsubstanz im Zellkern ermöglicht. Diese Schnur ist jedoch nicht statisch, sondern höchst dynamisch.

Die Dynamik ergibt sich aus dem Zusammenspiel der DNA, die in der Tat mit der Festplatte eines Computers vergleichbar ist, und den beim Menschen rund 30 Millionen Nukleosomen.



Schematische Darstellung einer Zelle mit dem im Zellkern enthaltenen Erbgut

men, die sozusagen das Betriebssystem darstellen. Dieses Zusammenwirken bestimmt wesentlich darüber, welche Sequenzen der Festplatte abgelesen und in molekulare Prozesse umgesetzt werden. Das heisst im übertragenen Sinn, nur im Zusammenspiel zwischen Festplatte und Betriebssystem funktioniert der Computer respektive unser Organismus.

Im Genom gespeicherte Umwelteinflüsse

Aus epigenetischer Sicht, im Hinblick auf die Beeinflussung der Erbsubstanz durch Umwelteinflüsse, kommt dabei der sogenannten Methylierung eine grosse Bedeutung zu. Methyl ist ein kleines Molekül aus einem Kohlenstoffatom und drei Wasserstoffatomen, das sich an die DNA anlagern kann und zwar an die Base Cytosin, aber auch an die Histonmoleküle der Nukleosomen, respektive an deren wie Antennen herausstehende "Schwänze" aus Aminosäuren. Die methylierten Stellen auf der DNA oder auf den Aminosäureschwänzen der Histone wirken wie Schalter, die vor allem darüber bestimmen, ob bestimmte gespeicherte Eigenschaften ausgeprägt werden oder nicht.

Wichtig ist dabei auch, dass die DNA überhaupt zugänglich ist. Das trifft dort zu, wo sie nicht dicht um die aus Histonen bestehenden Nukleosomen gewickelt ist. Zum einen ist das bei denjenigen Basensequenzen der DNA der Fall, die die Nukleosomen miteinander verbinden, und zum anderen dann, wenn die Umwicklung um die Nukleosomen ruckartig gelockert wird.

Diese lockeren Sequenzen werden Euchromatin genannt, die verdichteten Heterochromatin. Die biologischen Abläufe in der Zelle und die epigenetischen Prozesse basieren vor allem auf dem gut zugänglichen Euchromatin im Zellkern, wobei Umwelteinflüsse auch auf die Lockerung oder Verdichtung der DNA Einfluss nehmen können.

Darüber hinaus kommt sehr kleinen RNA-Komponenten, sogenannter micro-RNA, im Zellplasma erhebliche epigenetische Bedeutung zu, besonders in den Spermien.

Dieses komplexe Regulationsgeflecht erlaubt es dem Organismus, auf seinem Entwicklungsweg Umwelteinflüsse wie die Qualität der Nahrung, die Dauer des Winters, aber auch die Fürsorge der Mutter zu berücksichtigen und mittels seiner vielfältigen epigenetischen Werkzeuge flexibel in seinem Zellgedächtnis zu bewahren und sogar an kommende Generationen weiterzugeben. Das kann sich für die Nachkommen vorteilhaft auswirken, aber auch von Nachteil sein.

Überraschende Studienergebnisse

Beim Menschen stiess man erstmals auf epigenetische, durch Umweltfaktoren erworbene Vererbungsprozesse, als schwedische Forscher das weit zurückreichende Geburten- und Sterberegister des am nördlichen Polarkreis gelegenen Dorfes Överkalix untersuchten, konkret die Jahrgänge 1890 und 1905.

Die Lebensbedingungen in dieser sehr abgelegenen Gemeinde waren vor allem in früheren Zeiten hart. Das Dorf war verkehrstechnisch wenig erschlossen, und folglich mussten die Bewohner weitgehend mit dem oft geringen lokalen Nahrungsmittelangebot auskommen. Auf dieses konnten die Forscher deswegen detailliert Rückschlüsse ziehen, weil in Schweden jede Gemeinde über Ernteerfolg und Lebensmittelpreise genau Buch führen musste.

Als die Forscher ihre Daten auswerteten, sties sie auf überraschende Zusammenhänge, vor allem, was die Grossvater-Enkel-Beziehung angeht. Enkel von Grossvätern väterlicherseits, die im Alter von 9 bis 12 Jahren unter Hunger gelitten hatten, hatten eine hohe Lebenserwartung. Enkel von Grossvätern väterlicherseits jedoch, denen in der gleichen Lebensphase ein reichliches Nahrungsangebot zur

Verfügung gestanden hatte, starben früh, und zwar um bis zu 32 Jahre früher! Zudem war bei diesen Enkelkindern das Risiko, an Diabetes zu sterben, viermal höher.

Offenbar hatte all das mit den über die Spermien weitergebenen männlichen Y-Chromosomen zu tun – umso mehr, als das besagte präpubertäre Alter mit einer sensiblen Frühphase der Spermienbildung zusammenhängt.

Die Ergebnisse der schwedischen Studie wurden durch einen riesigen Datensatz aus England von Kindern bestätigt, die 1991 und 1992 in der Nähe von Bristol geboren worden waren. Dort konnten die Daten zwar nicht nach der Ernährungssituation der Grossväter ausgewertet werden, aber danach, ob die Väter geraucht hatten oder nicht. Bei jenen, die schon im Alter von elf Jahren oder noch früher mit Rauchen begonnen hatten, waren die Söhne deutlich übergewichtig, die Töchter hingegen nicht.

Als die Daten der schwedischen Studie daraufhin genauer nach Geschlecht untersucht wurden, zeigte sich zweierlei: Die Ernährungslage der Grossväter väterlicherseits wirkte sich nur auf die männlichen Enkel aus. Aber auch die Ernährungslage der Grossmütter väterlicherseits hatte in der Phase vor der Geschlechtsreife einen entsprechenden Einfluss, jedoch in diesem Fall nur auf die Enkelinnen.

Noch grösser war der Einfluss auf die Enkelinnen allerdings, wenn die Grossmütter während ihrer ersten drei Lebensjahre, gerechnet vom Zeitpunkt der Empfängnis an, von Nahrungsmittelknappheit betroffen waren. Anders als während der präpubertären Phase, wo die entsprechende Auswirkung auf die Nachkommen positiv war, hatte dies jedoch für die Enkelinnen sehr negative gesundheitliche Folgen.

Ähnliches wurde auch durch eine Studie der Universitätsklinik Amsterdam bestätigt, die die Folgen der grossen Hungersnot im Kriegswinter 1944/45 untersuchte. Nicht nur die damals geborenen Kinder kamen mit einem geringen Geburtsgewicht zur Welt, sondern auch deren eigene Kinder. Zudem litten beide Generationen vermehrt unter Fettleibigkeit, Herz-Kreislauf-Problemen und psychischen Störungen.

Beunruhigende Spurensuche

Wie Frau Professor Mansuy in ihrem Vortrag betonte, gibt es inzwischen eine Vielzahl von

nvs.swiss, NVS Magazin, 17. Mai 2018

Belegen, dass Umwelteinflüsse das Erbgut der Keimzellen über Generationen beeinflussen können, nicht nur die Ernährung, sondern der gesamte Lebensstil inklusive Sport, Bewegung und Entspannung als positive Faktoren.

Im negativen Sinn können radioaktive und nicht-ionisierende Strahlung sowie die Umweltverschmutzung in Form von Giften und Schadstoffen oder Pestiziden wie Glyphosat ihre Spuren im Erbgut hinterlassen, desgleichen Plastik und andere Kunststoffe sowie Drogen und Medikamente.

Aber auch psychische Einflüsse wie Stress und Traumata können sich auf spätere Generationen übertragen. Das haben, gemäss Frau Professor Mansuy, Studien zu Nachkommen von Holocaust-Opfern, solche zu Frauen und Kindern, die Opfer oder Zeuge der Massaker in Ruanda wurden, sowie Studien an holländischen Soldaten im Irak gezeigt. Solche Erfahrungen können nicht nur bei den Betroffenen selber, sondern auch bei ihren Nachkommen zu posttraumatischen Verhaltensstörungen und anderen psychischen und physischen Problemen bis hin zum metabolischen Syndrom, das heisst zu Fettleibigkeit und/oder Diabetes führen. Auch ein Grossteil der Krebsfälle ist wohl epigenetischer Natur. Jeder Augenblick in unserem Leben kann unseren Körper und unseren Geist negativ oder auch positiv beeinflussen.

Verhängnisvolle Traumata

Viele Ärzte allerdings – so Frau Professor Mansuy – sind sich der Bedeutung der Epigenetik noch nicht oder zu wenig bewusst. Eine besonders kritische Phase ist diejenige vor, während und nach der Geburt. Die Organe sind dann noch in der Entwicklungsphase, der Schutz der Mutter ist nur noch in vermindertem Mass vorhanden und die Bluthirnschranke ist semipermeabel. Traumatisierungen in der Kindheit durch Unfälle, Krieg, Missbrauch, emotionale Vernachlässigung, körperliche und verbale Gewalt oder Demütigung können sich deshalb sehr stark auswirken. Das Kind kann keine stabile Persönlichkeit aufbauen, was zu psychischen Problemen führen kann.

Wie Isabelle Mansuy zu bedenken gab, werden solche Kinder oft nicht adäquat behandelt. Man sagt vielleicht, sie seien hyperaktiv, sie erhalten dann allenfalls Medikamente, ohne dass man

auf den Ursprung ihrer Probleme zurückgeht. Beim Erwachsenen ist in der Folge eine ursächliche Behandlung noch sehr viel schwieriger. Es sei erstaunlich, dass in diesem Bereich nicht viel mehr geforscht werde, denn die Folgen können Depressionen, bipolare Störungen, Borderline-Verhalten bis hin zu Suizid sein. Junge Menschen, die sexuell traumatisiert wurden, legen oft ein Risikoverhalten an den Tag, haben weniger Schmerzempfinden, verletzen und ritzen sich selber, wenn sie zu sehr unter Stress sind. Und auch hier ist es so, dass solche problematischen Auswirkungen, von denen bis zu fünf Prozent der Bevölkerung betroffen sind, an nachfolgende Generationen vererbt werden können. Das Tabu werde allmählich aufgeweicht, und man stelle nun fest, wie breit das Problem in allen Gesellschaftsschichten ist.

Veränderte Methylierungsmuster

Frau Professor Mansuy untermauerte ihre Aussagen mit Experimenten an genidentischen Mauspopulationen, in denen ihr Forscherteam die Tiere bewusst Stress aussetzte. Sie trennten zum Beispiel neugeborene Mäuse über einen Zeitraum von zwei Wochen während jeweils drei Stunden von ihrer Mutter.

Falls das auf regelmässige und vorhersehbare Weise geschah, hatte es keinen Einfluss auf den Nachwuchs, denn dann schenken ihm die Mütter vor der Trennung umso mehr Zuneigung – sozusagen auf Vorrat.

Eine unvorhersehbare Trennung jedoch wirkte sich auf den Nachwuchs sehr negativ aus, bis hin in die vierte Generation. Die betroffenen Mauskindern und ihre Nachkommen zeigten ein depressives Verhalten und eine gestörte soziale Interaktion, sie reagierten in gefährlichen Situationen apathisch und gaben ihre natürliche Vorsicht auf, wenn sie neues Terrain erkundeten. Andererseits lernten sie in anspruchsvollen Situationen schneller und öfter als ihre nicht traumatisierten Artgenossen, wie sie zum Beispiel an Trinkwasser gelangen konnten.

Isabelle Mansuy und ihr Team fanden sowohl im Gehirn als auch in den Keimzellen der traumatisierten Mäuse über Generationen hinweg charakteristisch veränderte Methylierungsmuster, wobei bereits kleine Veränderungen von zwei bis vier Prozent ausschlaggebend waren. Am einen Ort war die Methylierung zu

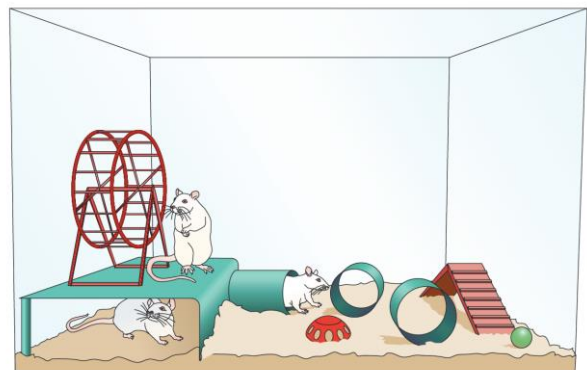
gering, am anderen zu hoch. Zudem war bei traumatisierten Mausmännchen im Spermium zu viel micro-RNA vorhanden, aber nicht genügend im Serum, bei den Nachkommen zu viel in den Gehirnzellen.

Epigenetische Zeitbombe?

Als nächstes will Frau Professor Mansuy ihre Untersuchungen von epigenetischen Phänomenen anhand von Gewebeproben auch auf Menschen ausdehnen. Sie ist überzeugt, dass sie dort auf ähnliche Ergebnisse stossen wird.

Es erscheint ihr dringend, uns auch bezogen auf uns selber der Bedeutung der Epigenetik vermehrt bewusst zu werden. Denn wie sie auf Rückfrage bestätigte, sitzen wir aufgrund der vielen schädlichen Einflussfaktoren unserer modernen Zivilisation höchstwahrscheinlich auf einer Art epigenetischer Zeitbombe. Deren Auswirkungen auf unsere Gesundheit und auch auf diejenige unserer Nachkommen werden sich immer stärker zeigen, falls die entsprechenden, im Genom gespeicherten Informationen durch auslösende Faktoren aktiviert werden.

Die gute Botschaft im herausfordernden Vortrag von Isabelle Mansuy war immerhin, dass auch positive Erfahrungen epigenetisch verankert werden können. Hierzu werde allerdings noch wenig geforscht.



Zudem zeigten ihre Experimente mit Mäusen, dass die epigenetisch bedingten Verhaltensstörungen mittels Laufrädern und anderen positiven Einflüssen in den Käfigen abgeschwächt oder gar rückgängig gemacht werden konnten. Darüber hinaus könne auch über die Ernährung sowohl bei Stoffwechselkrankheiten als auch bei psychischen Erkrankungen vieles wieder ausgeglichen werden.

Dr. Hans-Peter Studer