

GENE

im Lebenswandel

Eine ganze Reihe jüngerer Forschungsergebnisse widerspricht der Vorstellung, das Erbgut bleibe von der Zeugung an unverändert: Traumatische Erlebnisse und ungesunde Gewohnheiten können Spuren auf den Chromosomen hinterlassen, die sogar an Kinder und Enkel weitergegeben werden. Die Erkenntnisse könnten das Verständnis von Ursachen, Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten revolutionieren

VON **Bernhard Albrecht**

DER PSYCHOSOMATIKER und Internist Joachim Bauer vom Universitätsklinikum Freiburg kommt in Fahrt, wenn er darüber spricht, wie viel Geld jährlich ausgegeben wird für die Suche nach kleinsten Mutationen im menschlichen Genom, die angeblich Krebs entstehen lassen können, Schizophrenie oder Alzheimer. „Viele Mediziner glauben immer noch an ein veraltetes, simples Weltbild, in dem das Erbgut starr und unveränderlich unser Schicksal vorgibt. Dabei stehen die Gene in ständigem Austausch mit der Umwelt und reagieren extrem flexibel auf Einflüsse von außen.“

In seinen Büchern plädiert Bauer für die Epigenetik, einen Forschungszweig,

der einen Paradigmenwechsel aller Wissenschaften vom Leben einläuten und zum baldigen Ende einer Weltanschauung führen könnte, nach der der Mensch eine Marionette seiner Gene ist. Eine biologische Maschine, deren Erbgut nicht nur ihr Aussehen unabänderlich vorherbestimmt, sondern auch Krankheitsrisiken und die Persönlichkeit.

Die zentrale Aussage der Epigenetik lautet: Nicht nur die Gene prägen den Menschen, der Mensch prägt auch seine Gene. Joachim Bauer prophezeit: „Die Erkenntnisse werden unser Verständnis von der Entstehung, Therapie, aber auch von der Vorbeugung von Krankheiten revolutionieren.“

Derzeit streiten Genetiker, Pharmakologen und Neurowissenschaftler, wie

weitreichend schon Schlussfolgerungen aus den bisherigen Forschungsergebnissen gezogen werden dürfen. Schließlich beruhen diese noch zu einem großen Teil auf Tierversuchen, die Erkenntnisse daraus lassen sich also oft nicht eins zu eins auf den Menschen übertragen.

Unstreitig aber werfen sie große Fragen auf: Können psychische Traumata in der frühen Kindheit das Erbgut verändern und so später zu einer Depression führen? Wenn sich Menschen falsch ernähren, setzen sie damit in ihrem Körper Gene außer Gefecht, die sie vor Krebs, Diabetes oder Herzinfarkt schützen? Und sind epigenetische Veränderungen im Erbgut möglicherweise so stabil, dass die Betroffenen sie sogar an ihre Kinder und Enkel vererben? Dass also zum >



In vielen Genen sind nur Möglichkeiten angelegt: Ob sie zum Tragen kommen, hängt von uns ab

Beispiel ein junger Mann auf die Gesundheit seines künftigen Sohnes Einfluss nimmt, wenn er raucht oder sich ausschließlich von Junkfood ernährt – lange bevor er ihn zeugt?

Für die Therapie wie für die vorbeugende Behandlung noch nicht eingetretener Krankheiten berge die Epigenetik ungeahnte neue Möglichkeiten, sagt Rudolf Jaenisch, Molekularbiologe am Massachusetts Institute of Technology in Boston und einer der Pioniere dieses Forschungszweigs. „Das Tolle ist: Epigenetische Veränderungen im Erbgut kann man wieder rückgängig machen, ganz im Gegensatz zu Genmutationen.“

AM ANFANG des Siegeszuges der Epigenetik stand ein Rätsel, das die Wissenschaftler lange nicht lösen konnten: Das Erbgut des Menschen enthält sehr viel anscheinend nutzloses Material. Die Erbsubstanz, das sind 23 doppelsträngige DNS-Fäden, die in den Kernen jeder Körperzelle liegen. Wie auf einer Perlenkette sind auf ihnen die bis zu 25 000 Gene nacheinander aufgereiht. Zwischen

den einzelnen Perlen aber entdeckten die Forscher lange Strecken DNS, die zwar genauso aufgebaut sind wie die Gene – auch sie bestehen aus langen Abfolgen der immer gleichen vier Basen –, aber sie schienen keine Funktion zu haben.

Nur vier Prozent der DNS bewirken, was man bislang für deren einzige Aufgabe hielt: Sie liefern den Bauplan für die Eiweiße, die den lebenden Organismus schaffen und den Stoffwechsel funktionieren lassen. Wozu die anderen 96 Prozent dienen, konnten die Genetiker nicht befriedigend beantworten. Manche bezeichneten sie abfällig als „Schrott-DNS“.

Heute beginnt man zu erkennen, dass hier der große Baukasten der Evolution versteckt ist. Diese DNS-Abschnitte besitzen die Fähigkeit, Gene an- und abzuschalten sowie das ganze Genom umzubauen. Und sie sind es auch, die sich intensiv mit der Umwelt austauschen und, sozusagen „in ständiger Absprache“, einen Zeitplan aufstellen, wann im Leben eines Menschen Gene aktiv werden sollen und wann sie wieder stumm geschaltet werden. Einige zum Beispiel sind nur

so lange aktiv, wie der Mensch wächst, und werden um das 18. Lebensjahr herum stillgelegt. Wenn irgendein Umweltfaktor sie später wieder in Gang setzt, kann Krebs entstehen.

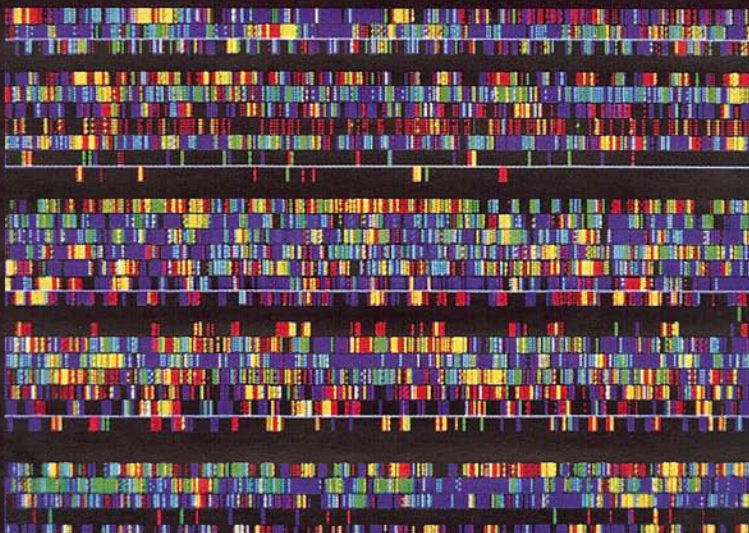
DASS DIE ERBSUBSTANZ stark von außen beeinflussbar ist, dafür lieferte die Zwillingsforschung schon frühe Hinweise. Eineiige Zwillinge werden sich im Lauf ihres Lebens immer unähnlicher, vor allem dann, wenn sie in unterschiedlichen Umgebungen aufgewachsen sind. Wissenschaftler vom Madrider Krebsforschungszentrum fanden heraus: Manche Gene waren bei einem der Zwillinge durch ein Molekül „versiegelt“ und dadurch deaktiviert.

Die Mediziner interessieren sich heute sehr für dieses Schlüsselmolekül, eine Methylgruppe, die wie ein An- und Ausschalter für Gene fungiert. Dort, wo die simplen Verbindungen aus einem Kohlenstoffatom und drei Wasserstoffatomen am Erbgut andocken, wird ein Gen nicht mehr abgelesen. Es bleibt künftig „stumm“. Die Körperzelle stellt das Eiweiß nicht mehr her, dessen Bauplan in diesem Gen verschlüsselt vorlag.

Ob das gut ist oder schlecht, hängt vom Einzelfall ab. Manchmal wird auf diese Weise ein Gen unterdrückt, das Menschen vor Krebs schützt. In vielen Fällen sorgen die Methylgruppen dafür, dass Gene stumm bleiben, die sonst schädliche Wirkungen entfalten würden.

Mit zunehmendem Alter gerät beim Menschen – und bei fast allen Tieren und

Sport, gesunde Ernährung und Meditation setzten bei Männern mit Prostatakrebs schädliche Gene außer Kraft



Im Labor lässt sich die genetische Sequenz eines Menschen sichtbar machen (links) – unter welchen Bedingungen Gene aktiviert oder stumm geschaltet werden, darüber debattieren Wissenschaftler wie Joachim Bauer vom Universitätsklinikum Freiburg



Pflanzen – der Methylgruppenstoffwechsel in Unordnung. Nützliche Gene werden abgeschaltet, schädliche Gene aktiviert. „Dieses Durcheinander im Methylgruppenstoffwechsel der Zelle spielt auch eine zentrale Rolle für die Entstehung vieler Arten von Krebs, darin sind sich die führenden Wissenschaftler heute einig“, sagt Rudolf Jaenisch.

Dass Menschen durch ihre Ernährung das Erbgut direkt beeinflussen können, steht für ihn außer Frage. Als Beispiel verweist er auf Darmkrebs: Schon lange sei bekannt, dass Menschen ein erhöhtes Risiko dafür entwickeln, wenn sie über lange Jahre viel Fleisch und Fett, jedoch wenig Gemüse und Obst essen. Verantwortlich dafür könnte unter anderem ein Mangel an Folsäure sein – ein Vitamin, das eine zentrale Rolle für den Methylstoffwechsel in den Zellen spielt. Menschen, die an Folsäuremangel litten, erkrankten häufiger an Darmkrebs. Jaenisch: „Es scheint sicher, dass es sich die Gene merken, wenn man sich zum Beispiel nur von Hamburgern und Pommes frites ernährt, in denen nur wenig Folsäure vorkommt.“

ES HÄUFEN SICH HINWEISE dafür, dass neben der Ernährung auch traumatische Ereignisse Spuren im Erbgut hinterlassen. Am 11. September 2001, an dem zwei Flugzeuge ins World Trade Center flogen, erlitten viele Menschen in New York ein schweres psychisches Trauma. Florian Holsboer vom Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München un-

tersuchte 20 Augenzeugen, die bis heute infolge der Anschläge unter einer schweren posttraumatischen Belastungsstörung leiden, die sich in Ängsten, Schlaflosigkeit, Depressionen und vielen anderen Symptomen äußern kann.

Der Wissenschaftler entnahm ihnen weiße Blutkörperchen und verglich deren Erbgut mit dem von 20 Menschen, die ebenfalls den Anschlag miterlebt hatten, aber heute psychisch gesund sind. Bei den Menschen mit posttraumatischer Belastungsstörung war eine Vielzahl von Genen überaktiv, die in der Verarbeitung von Stress eine Rolle spielten. Holsboer geht davon aus, dass diese Gene nicht nur in den Blutzellen, sondern auch in den für die Stressverarbeitung zuständigen Hirnregionen überaktiv sind: „Das heißt: Der 11. September hat seine Spuren im Erbgut von Menschen hinterlassen, die davor psychisch gesund waren und jetzt chronisch krank sind“, schließt daraus Holsboer.

Der kanadische Pharmakologe Moshe Szyf untersuchte die Gehirne von 13 Selbstmördern, die als Kinder missbraucht oder vernachlässigt worden waren, und verglich sie mit den Gehirnen von Unfallopfern. Zu seiner Überraschung entdeckte er epigenetische Unterschiede in den Gehirnzellen einer kleinen Gehirnregion, die für Gedächtnis- und Lernvorgänge zuständig ist. Mehrere Gene der Selbstmörder waren dort mit Methylgruppen versiegelt und so auf „Aus“ geschaltet. Darunter eines, das in die früheste Kindheit weist.

Szyf kannte es schon aus einer viel beachteten Studie an Rattenbabys seines Universitätskollegen Michael Meaney, es verschlüsselt den Bauplan für einen Rezeptor, der in der Stressverarbeitung eine große Rolle spielt. In seiner damaligen Untersuchung hatte Meaney entdeckt, dass dieses Gen zum Zeitpunkt der Geburt bei allen Rattenbabys verschlüsselt vorliegt. Nur wenn die Rattenmutter ihrem Nachwuchs in den ersten Lebensstadien viel Aufmerksamkeit schenkt, wird es „entpackt“ und spielt künftig seine wichtige Rolle in der Stressbewältigung. Rattenbabys, die von ihrer Mutter vernachlässigt wurden, blieben ihr weiteres Leben lang ängstlich, zogen sich stets in die dunkelste Ecke des Käfigs zurück – und das Schlüsselgen für die Stressverarbeitung blieb bei ihnen zeitlebens versiegelt.

DIE ERGEBNISSE PASSTEN hervorragend zu den bekannten Lebenslaufstudien an chronisch depressiven Menschen, sagt der Freiburger Psychosomatiker Joachim Bauer. „Aus diesen Studien wissen wir, dass Depressive als kleine Kinder häufig einen Mangel an sicheren sozialen Bindungen hatten.“

„Natürlich ist vieles heute noch Spekulation“, sagt der Essener Humangenetiker Bernhard Horsthemke. „Aber es zeigt sich doch immer deutlicher, dass viele Weichen für künftige Gesundheit oder Krankheit schon in der Kleinkindheit, ja, wahrscheinlich schon im Mutterleib gestellt werden.“ Er ist davon überzeugt, dass die reversiblen Erbgutver-



Die Anschläge vom 11. September 2001 haben im Erbgut von Augenzeugen Spuren hinterlassen

änderungen auch eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der großen Volkskrankheiten Herzinfarkt, Bluthochdruck, Übergewicht und Diabetes spielen. „Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Veranlagung für diese Krankheiten schon während der Schwangerschaft epigenetisch geprägt wird.“

Für Aufsehen unter Epigenetikern sorgte eine Studie an 8760 Finnen über sechs Jahrzehnte, die ein niedriges Geburtsgewicht als bedeutenden Risikofaktor für chronische Erkrankungen identifizierte. Menschen, die als „dünne Babys“ zur Welt gekommen waren, litten später deutlich häufiger an Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Das Geburtsgewicht eines Säuglings hängt eng zusammen mit dem Body-Mass-Index (BMI) der schwangeren Frau und somit auch mit ihrem Ernährungsverhalten. Paradoxerweise, so zeigen andere Studien, können sowohl ein zu hoher als auch ein zu niedriger BMI der Mütter bei den Nachkommen in späteren Lebensjahren Übergewicht hervorrufen.

Das National Institute of Health in Washington zeigte sich alarmiert von diesen Zahlen und forderte weitere Studien, damit klarer werde, wie genau Ernährung und Stoffwechsel der Mutter das Langzeitrisiko für Erkrankungen des Ungeborenen beeinflussten. Dies sei vor allem deshalb wichtig, weil zu befürchten sei, dass die Veranlagung zur Fettsucht

über epigenetische Mechanismen auch noch an die Enkel weitervererbt werden könne. Dafür spricht eine Studie an den Nachkommen holländischer Frauen, die während einer Hungerperiode in den Kriegsjahren 1944 und 1945 schwanger waren: Ein großer Teil der Enkel dieser Frauen kam mit zu geringem Geburtsgewicht zur Welt.

EINE SCHLÜSSELFRAGE für Mediziner lautet: Wie kann man epigenetische Veränderungen im Erbgut wieder rückgängig machen? Und wird es bald möglich sein, den fatalen Code für eine noch bevorstehende Krankheit rechtzeitig zu entschlüsseln und ihr vorzubeugen?

Erste Antworten liefert die Krebsforschung. Die Firma Epigenomics in Berlin hat sich bereits darauf spezialisiert, entartete Krebszellen allein anhand typischer Methylierungsmuster schon früh im Blut nachzuweisen. Einen Diagnostik-Kit für das Darmkrebs-Screening will das Unternehmen nach eigener Aussage schon im kommenden Jahr auf den US-Markt bringen, er soll dem sehr unspezifischen Test auf Blut im Stuhl Konkurrenz machen.

Auch erste epigenetisch wirksame Medikamente gegen Krebsleiden sind schon im klinischen Einsatz. Ärzte behandeln Patienten, die an speziellen Formen von Blut- und Knochenmarkkrebs leiden, mit einer Substanz namens Azacytidin. Dieses Medikament verändert

das Methylierungsmuster im Erbgut und bekämpft so den Krebs, allerdings wirkt es ungezielt, aktiviert also möglicherweise auch stumme Gene, die wiederum andere Krankheiten auslösen könnten. „Einstweilen werden diese Substanzen deshalb nur in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eingesetzt“, sagt Matthias Ebert, Onkologe am Klinikum Rechts der Isar in München. „Die Herausforderung für die Zukunft ist, Substanzen zu entwickeln, die gezielt an bestimmten Stellen im Erbgut wirksam sind.“ Erst dann könne man daran denken, epigenetisch wirksame Medikamente auch zur Vorbeugung einzusetzen.

Auch bei psychischen Störungen, die Folge kindlicher Traumata waren, erwiesen sich epigenetisch wirksame Medikamente bereits als effektiv – zumindest im Tierversuch. Der Kanadier Michael Meaney gab seinen Ratten, die früher von der Mutter vernachlässigt wurden und zeit ihres Lebens ängstlich waren, eine Substanz, die bewirkte, dass das versiegelte Anti-Stress-Gen ausgepackt wurde. Er setzte die Tiere in ein enges Rohr und maß die Konzentration von Stresshormonen im Blut. Nach Verabreichen der Substanz reagierten die Tiere deutlich gelassener auf den Stress, was sich auch in niedrigeren Hormonkonzentrationen widerspiegelte.

„Wir wissen mittlerweile aus mehreren Tierversuchen, dass epigenetisch wirksame Medikamente auch noch im

FOTO: PLAINPICTURE

Kann ein Mann durch Rauchen und schlechtes Essen die Gesundheit seines künftigen Sohnes schädigen – bevor er ihn zeugt?



Erwachsenenalter Symptome wie Angst und mangelnde Stressresistenz positiv beeinflussen können“, sagt Florian Holsboer. „Bestätigen sich diese ersten Ergebnisse, könnte man eines Tages vielleicht ein Vergewaltigungsopfer noch in der Notaufnahme so behandeln, dass sich das Erlebnis gar nicht erst einprägt – so funktionalistisch das vielleicht auf den ersten Blick scheinen mag.“

VIELLEICHT MÜSSEN es gar nicht immer Medikamente sein, die das Erbgut in der gewünschten Weise verändern sollen. Es könnte mitunter auch schon reichen, nur das Verhalten zu ändern. Das lässt zumindest eine Pilotstudie hoffen, die ein Team um den kalifornischen Präventionsmediziner Dean Ornish vor einigen Monaten veröffentlichte. 30 Männern, die an Prostatakrebs erkrankt waren, sich aber weder operieren lassen noch einer Strahlen- oder Hormontherapie unterziehen wollten, verordnete er einen „umfassenden Wandel des Lebensstils“. Sie bekamen Obst, Gemüse und Tofu zu essen, mussten jeden Tag 30 Minuten spazieren gehen, Entspannungsübungen und Yoga praktizieren. Nach drei Monaten entnahmen die Ärzte Zellen aus der Prostata und entdeckten, dass 453 Gene auf „stumm“ geschaltet waren, die vor der Kur aktiv gewesen waren, darunter einige, die für die Entstehung von Krebs eine Rolle spielen.

Wer aber jetzt schon nach praktischen Tipps sucht, wie er sein Leben verändern kann, um „seine Gene zu schonen“, muss enttäuscht werden. In absehbarer Zeit wird es noch keine seriösen Rezepte geben, wie man die komplexe Methylierungsmaschinerie in den Körperzellen durch eine „epigenetische Diät“ oder Nahrungsmittelzusätze beeinflussen kann. Viel eher lässt die Epigenetik die ewig gültigen Grundsätze der gesunden Lebensführung in neuem Licht erscheinen: Wer sich vielseitig und gemüsereich ernährt, öfter mal Sport treibt und auf die Gesundheit der Seele achtet, minimiert gesundheitliche Risiken – und trägt dabei nicht nur Verantwortung für sich selbst, sondern wahrscheinlich auch für seine Kinder und Enkel. ■



**Diesen Artikel
können Sie auch hören!**

Die Audiodateien finden Sie auf
www.stern.de/gl-audio