

Was (ver)erben wir?

Epigenetik Unsere Gesundheit wird zum grossen Teil durch die stoffliche wie auch die soziale Umwelt bestimmt. Durch Umwelteinflüsse ausgelöste Krankheiten können weitervererbt werden. Doch epigenetische Mutationen sind oft auch reversibel. **Jürg Lendenmann**

Die komplexen Erkrankungen sind in den letzten Jahrzehnten dramatisch angestiegen. «Der Grund dafür kann nicht die Genetik allein sein», sagte **Prof. Alexander G. Haslberger** von der Universität Wien am (Online-)Kongress der Stiftung für Naturheilkunde und Erfahrungsmedizin SNE. «Denn sie kann sich innerhalb von achtzig Jahren in der Population nicht so stark verändern. Also müssen Umweltfaktoren der Grund sein!»

Geändert hätten sich beispielsweise die mikrobielle Umwelt aufgrund des Antibiotikaeinsatzes, der Lebensstil – Stichworte permanenter Stress, Ernährung – und viele andere Dinge. Erforscht werde – auch im Hinblick auf die Gesundheitsprävention –, welche Faktoren und Mechanismen dabei essenziell seien. Möglich geworden seien diese Arbeiten dank des immensen Fortschrittes der Wissenschaft in den letzten zwanzig Jahren.

Das personalisierte Genom

Das Human Genom Project wurde 2003 publiziert. «Das hat uns die Idee eines allgemeinen Genoms gebracht», so der Wissenschaftler. «Aber erst das «1000 Genome Project» mit der Sequenzierung einer Vielzahl von Menschen aus unterschiedlichen Ethnien, aus unterschiedlichen Regionen und Altern, hat uns klargemacht, was die genetischen Unterschiede zwischen uns sind: Es zeigte uns das personalisierte Genom.»

Bei Mutationen können sich ganze Chromosomen, Chromosomenteile oder grössere Fragmente verschieben. «Doch es sind diese kleinsten Punktmutationen, die uns unterscheiden: die Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) [ausgesprochen: Snips]. Bei diesen wird nur eine Base ausgetauscht.» Mit dem Vergleichen von SNPs von Menschen mit bestimmten Krankheiten oder Phänotypen kann gezeigt werden, welches SNP für eine Krankheit typisch ist. Haslberger: «Bezüglich der Relevanz solcher SNPs haben wir Bedenken bekommen: Denn die Penetranz der SNPs für gewisse Krankheiten ist relativ gering – und damit auch die Vorhersagbarkeit einer Krankheit.» Trotzdem würden sehr viele Firmen auf der Basis von rein SNP-genetischen Analysen Vorhersagbarkeiten von Krankheiten liefern und auch Ernährungsratschläge geben.



Prof. Alexander G. Haslberger

Was erben wir?

«Wir haben schon lange das Gefühl, dass wir sehr viel mehr Erblichkeit sehen, als wir durch diese SNP- oder Mutationsanalysen erklären können. Dieses Phänomen wurde Missing Heritability genannt.»

Die Frage sei: Was erben wir? Sind das diese normalen Variationen der SNP-Analysen, sind es seltene Variationen, die eine höhere Penetranz haben oder sind es nicht genetische Variationen? Und nicht genetische Variationen wären dann umweltrelevante. «Und da sind wir schon beim Konzept der Epigenetik.»

Epigenetik

Für die Epigenetik im Sinne von Gen-Umwelt-Interaktion gab es eine Reihe von Evidenzen. Haslberger: «Die erste war toxikologisch: Ratten vererbten die typischen toxikologischen Effekte eines Pestizids an die F1-Generation.» In einer zweiten Studie wurde bei achtzig monozygoten Zwillingen im Alter von drei und fünfzig Jahren die Methylierung von Chromosomenabschnitten geprüft. War sie bei den Zwillingen im Alter von drei Jahren fast noch identisch, unterschied sie sich im Alter von fünfzig Jahren sehr – dann, wenn eine unterschiedliche soziale Umwelt in die Epigenetik eingegriffen hatte.

«Die nächste grosse Studie war die von Randy L. Jirtle mit Agouti-Mäusen, die sich von den Kontrolltieren nur in der Methylierung – der epigenetischen Steuerung an einigen Genregionen – unterscheiden. Jirtle konnte zeigen: Mit einer veränderten Diät u. a. mit Folsäure, Betain, Vitamin B₆ und B₁₂, Methionin, Cholin und Zink – Stoffen, die zur Methylierung von Genen führen – wurden die kranken, fetten Mäuse wieder gesund. Man konnte sogar in der Folgegeneration dieser Mäuse bestimmen, ob sie den kranken oder den gesunden Phänotyp hatten.»

Umweltfaktoren – und die Umkehrbarkeit

Es seien Effekte aus der Umwelt – Toxine, die auf die Epigenetik enormen Einfluss nehmen; zu den epigenetisch wirksamsten Toxinen zählten Bisphenole. «Aber «Umwelt» ist nicht nur die physikalische Umwelt, sondern auch die soziale. Der soziale Umweltstress oder die mütterliche Fürsorge nimmt ebenso einen enormen Einfluss auf die Epigenetik, und das über die gesamte Lebenszeit. Das Schöne an der Epigenetik im Gegensatz zur Genetik ist, dass epigenetische Mutationen reversibel sind.»

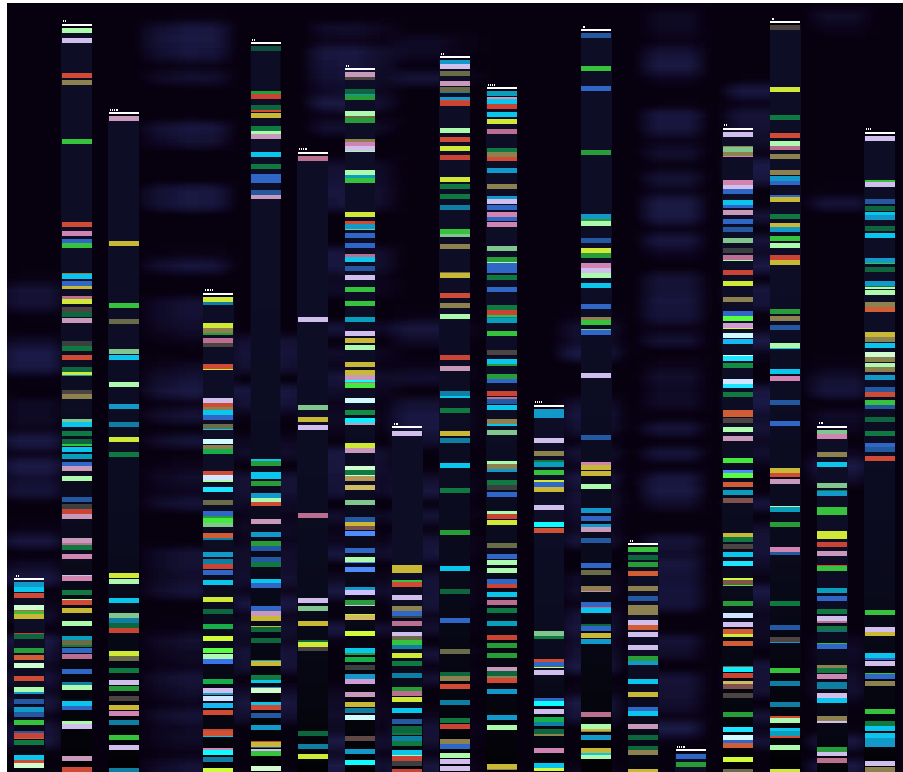
«Das Schöne an der Epigenetik im Gegensatz zur Genetik ist, dass epigenetische Mutationen reversibel sind.»

Prof. Alexander G. Haslberger

Mechanismen der epigenetischen Regulation

Drei Hauptmechanismen der epigenetischen Regulation seien bekannt: Erstens die DNA-Methylierung der Promotorregion, bei der dann Signalwege der Membran weniger gut eingreifen können. Zum Zweiten die Modifikation der Histone – Proteine, die um die DNA straff oder locker gewickelt und auch für die Expressionsmuster anliegender Gene bestimmend sind. Zum Dritten die nicht codierenden MicroRNAs, die die Expression von Genen auf der Ebene der Messenger-RNA (mRNA) hemmen können.

«Die Epigenetik sammelt den Einfluss der Umwelt auf die Gene über eine längere Zeit und kondensiert damit die Umwelteinflüsse im Rahmen dieser drei Mechanismen. Ein Element fehlt uns noch: die Interaktion unserer Mikrobiota mit der Epigenetik.» Die Diversität der Mikrobiota sei eines unserer höchsten Güter für unsere Gesundheit. «Die wichtigste Funktion der Mikrobiota ist, Faserstoffe – Präbiotika – in kurzkettige Fettsäuren zu fermentieren, die epigenetisch enorm aktiv sind und eine Vielzahl von anti-inflammatorischen, metabolischen und immunologischen Effekten bewirken können.»



Visualisierung der Genomanalyse (DNA-Sequenzierung).

Agings, Healthy Aging und Epigenetik

Mechanismen des Healthy Agings seien vor allem die Telomere, die Epigenetik an sich, die Mitochondrien, die DNA-Stabilität und Mutationen. «Das haben wir «Hallmarks of Aging» genannt. Die Telomerenverkürzung entscheidet, ob es in Richtung einer zellulären Seneszenz geht. Wir können anhand der Methylierung sehen, ob das Altern schnell und krankhaft erfolgt oder ob es sich um ein langsames in Bezug auf die epigenetische Uhr handelt.»

Jeder einzelne Schritt im Alterungsvorgang sei epigenetisch programmiert, etwa die Autophagie und die DNA-Reparatur. Eine der grössten Herausforderungen für die Industrie zurzeit sei die Senolyse. «Das heisst, wie es gelingen könnte, die seneszenten Zellen aus den Geweben herauszubekommen. Auch die Seneszenz hat ihre epigenetische Steuerung und ihre epigenetischen Marker, und diese ermöglichen es uns, mit der Seneszenz zu interagieren.»

Lebensverlängernd: Fasten und Polyphenole

«Wie schaut es bei einer unserer gesündesten Ernährungen aus: dem Fasten, der kalorischen Restriktion?», fragte der Wissenschaftler. «Von Mechanismen, die durch das Fasten angesprochen werden, wissen wir, dass sie eine Lebensverlängerung bewirken – dass die epigenetische Uhr verlangsamt wird. →

Wir haben eine Buchinger-Fasten-Studie gemacht und auch gesehen, dass es dabei auch zu einer Verbesserung der Struktur der Mikrobiota kommt. Wir kennen eine Vielzahl von Pflanzenwirkstoffen – von Polyphenolen, die epigenetisch wirksam sind.»

Die Frage sei: Können diese epigenetisch aktiven Pflanzeninhaltsstoffe ein Fasten ersetzen? «In unserer Studie war Epigallocatechingallat extrem gut wirksam, sodann auch Stoffe wie Spermidin und Resveratrol, aber auch Fisetin und Phloretin aus dem Apfel. Die Konklusion aus den Daten ist: Kalorische Restriktion/Fasten, aber auch gewisse Fasting Mimetika, SIRT-Aktivatoren, Anthocyane... aktivieren die Phagozytose – die Senolyse – und sind zudem auch antiinflammatorisch aktiv.»

Personalisierte Ernährung

Ernährungsempfehlungen nach der Ernährungspyramide seien die besten und wohl die sichersten für alle, so Haslberger. «Was wir aber auch gesehen haben, sind persönlich extrem unterschiedliche Antworten auf dieselbe Ernährung. Schon die Food4Me-Studie hatte gezeigt, dass eine durch epigenetische Marker unterstützte Ernährung besser ist als eine, die sich auf die allgemeine Ernährungspyramide stützt.» Das heisst: Anhand einer Analyse feststellen, was die Achillesfersen einer Person sind und dann im Rahmen der Polyphenole, aber auch von Pro- und Präbiotika oder anderer Substanzen entscheiden, welche dieser Inhaltsstoffe für diese Person in der Prävention von Krankheiten bestmöglich geeignet sind.

Den Spalt schliessen

Am Schluss seiner Ausführungen fragte Prof. Haslberger: «Sind wir nicht in die Gefahr eines wissenschaftlichen Reduktionismus von Markern und Mechanismen gekommen? Sollten wir nicht so sehr in Richtung einer Pathogenese denken, sondern in Richtung einer Salutogenese, dass wir das Gesundbleiben – das Wellbeing – in den Vordergrund drängen wollen und können wir vielleicht nicht doch auch die Epigenetik dazu verwenden?»

Diesen Spalt, diesen Gap zwischen Nature und Nurture [Anlage/Gene und Umwelt] zu benutzen? Ich glaube, diese molekularen Marker sind die eine Seite einer Münze; die molekularen Mechanismen und die ganzheitliche Betrachtung dieses Menschen, dieses salutogenetischen Modells, ist die andere Seite dieser Münze. Ich denke, wir werden in Zukunft lernen müssen, beide Seiten derselben Münze zu vereinen und in diesem Denken in diese Richtung zu gehen einer gesamtheitlichen Sicht.»