

Wechselbeziehungen zwischen Genom und Umwelt

Mangelnde mütterliche Fürsorge kann anscheinend beim Kind zu epigenetischen Veränderungen führen, die in späteren Jahren ein soziales Fehlverhalten bewirken. Darüber berichteten Wissenschaftler in dem Kolloquium „Gene und Umwelt – Wie wir werden, was wir sind“, zu dem die Daimler und Benz Stiftung eingeladen hatte.

Das hübsche 2.000 Jahre alte Städtchen Ladenburg am Neckar zwischen Heidelberg und Mannheim war die Heimatstadt des Erfinders Karl Benz und seiner energischen Frau Bertha, die 1888 die erste Automobil-Fernfahrt der Geschichte - von Mannheim nach Pforzheim - mit dem Patent-Motorwagen ihres Ehemannes unternahm. In Ladenburg wurde die Daimler und Benz Stiftung gegründet, die sich als Auftrag gestellt hat, Wissenschaft und Forschung zur Klärung der Wechselbeziehungen zwischen Mensch, Umwelt und Technik zu unterstützen.

Der besondere Reiz der von der Stiftung geförderten Forschungsprojekte und Veranstaltungsreihen liegt in der interdisziplinären Ausrichtung der Themenfelder und dem Dialog zwischen Experten ganz unterschiedlicher Fachrichtungen wie Natur-, Sozial- und Ingenieurwissenschaften, Psychologie, Politologie und Medizin. Zu den renommiertesten Aktivitäten der Daimler und Benz Stiftung gehören die im Jahresturnus von Frauen gehaltenen Bertha-Benz-Vorlesungen, in denen beispielsweise 1992 eine junge Ministerin namens Angela Merkel über die Probleme von Frauen und Jugendlichen in den Neuen Bundesländer in Zeiten des Umbruchs referierte und 2008 die Verhaltensforscherin Julia Fischer neue Erkenntnisse über die Evolution der Sprache vortrug. Auch das 16. Berliner Kolloquium, das von den Vorständen der Stiftung, Professor Dr. Eckard Minx und Prof. Dr. Rainer Dietrich (beide Ladenburg) geleitet wurde, zeichnete sich durch die unterschiedlichen Blickwinkel aus, unter denen das Leitthema „Gene und Umwelt - Wie wir werden, was wir sind“ von renommierten internationalen Wissenschaftlern abgehandelt wurde.

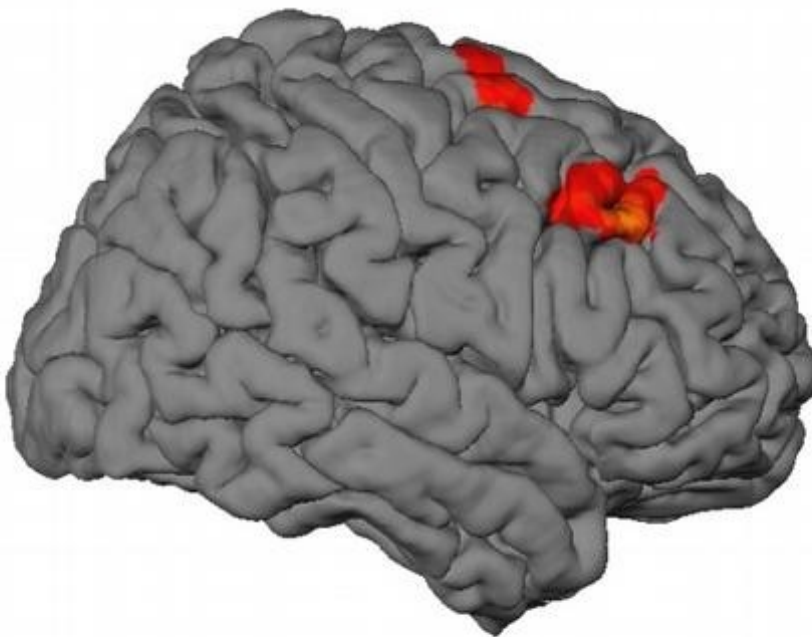
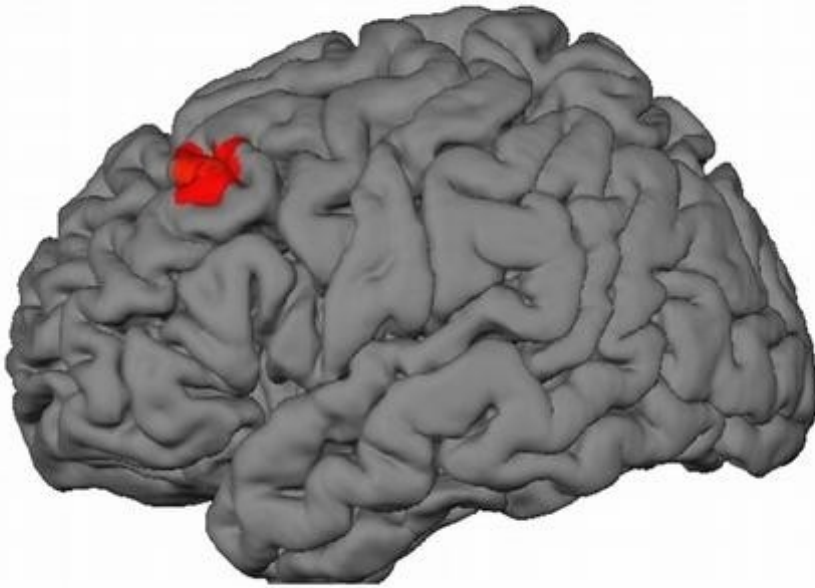
Genomweite Assoziationsstudien – vom Gen zur Krankheit



Karl-Benz-Haus in Ladenburg, Sitz der Geschäftsstelle der Daimler und Benz Stiftung.
© Daimler und Benz Stiftung

Vorbei sind die Zeiten, in denen um die Frage der Vererbbarkeit von Intelligenz erbitterte weltanschauliche Kämpfe ausgefochten wurden. Heute kann man, ohne als reaktionär abgestempelt zu werden, auf Zwillingsstudien verweisen, die zeigen, dass neben äußeren Faktoren die Gene einen wesentlichen Beitrag zur Persönlichkeit - ihren Neigungen, Begabungen, Charaktereigenschaften und Krankheitsdispositionen - leisten. Der Humangenetiker Professor Dr. Markus Nöthen (Universität Bonn) betonte aber auch, dass Intelligenz einen multidimensionalen Phänotyp darstellt und die genetischen Beiträge, die zur Ausprägung verschiedener Persönlichkeitsdimensionen führen, äußerst komplex sind.

Dass Gen-Gen-Interaktionen bei der Ausprägung multifaktorieller („polygenischer“) Krankheiten wie Typ-2-Diabetes, Herzinfarkt, Prostatakarzinom oder Multipler Sklerose eine große Rolle spielen, ist nicht neu. Der Nachweis dieser Gene beim Menschen ist aber erst in jüngster Zeit wesentlich vorangekommen durch „Genomweite Assoziationsstudien“ (GWAS), eine neue Technik, bei der



Lokalisation einer Genvariante, die einen Risikofaktor für Schizophrenie darstellt, im dorsolateralen präfrontalen Kortex des Gehirns.

© Esslinger et al., ZI Mannheim

mehrere hunderttausend variable Stellen im Genom (SNPs) von Patienten und gesunden Personen miteinander verglichen werden. So wurden in einem von Professor Dr. Andreas Meyer-Lindenberg, dem Direktor des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim, initiierten Forschungsprojekt im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzwerks (NGFNplus) acht Gene identifiziert, die an erblicher Schizophrenie und bipolarer Störung beteiligt und in Hirnarealen lokalisiert sind, die für das Arbeitsgedächtnis und die Emotionsverarbeitung wesentlich sind.

Der Psychologe Professor Dr. Rainer Riemann (Bielefeld) unterscheidet zwei Modelle, um das Zusammenwirken von Umwelt und Genetik zu beschreiben: Erstens die „Anlage-Umwelt-Kovariation“, bei der die Ausprägung von Genen die Umwelt des Individuums gewissermaßen „verändern“; drastische Beispiele dafür bieten der Drogenkonsum (mit einer erblichen Komponente) oder unser Schulsystem, das begabte Schüler stärker als weniger begabte fördert. Das zweite Modell ist die „Anlage-Umwelt-Interaktion“ mit einem direkten Einfluss der Gene auf die individuelle Umwelt. Ein berühmtes und verstörendes Beispiel dafür ist die neuseeländische „Dunedin-MAO-Studie“, die zeigte, dass bei Männern, die in ihrer Kindheit misshandelt worden waren, häufiger antisoziales Verhalten gefunden wurde, wenn sie, genetisch bedingt, nur geringe Aktivitäten an Monoaminoxidase A (MAO-A) aufwiesen. MAO-A ist ein auf dem X-Chromosom lokalisiertes mitochondriales Enzym, das für den Stoffwechsel der Gehirn-Botenstoffe Serotonin und Noradrenalin wesentlich ist; der Zusammenhang zwischen dem MAO-A-Gen und aggressivem Verhalten war zunächst in Tierversuchen nachgewiesen worden.

Umwelteinflüsse auf die Gene



Königin (markiert) und Arbeiterinnen der Honigbiene
© DKFZ

Über die Mechanismen, wie Umwelt und Gene zusammenwirken, sagen die psychologischen Modelle natürlich nichts aus. Die molekularbiologische Grundlage dieser Wechselbeziehungen sind epigenetische Mechanismen, von denen inzwischen zahlreiche molekulare Mechanismen identifiziert worden sind. Die wichtigsten sind DNA-Methylierungen und Histon-Modifikationen (der „Histon-Code“). Die Epigenetik, das Studium von vererbaren Veränderungen der Genfunktion, die nicht auf Veränderungen der DNA-Sequenz zurückzuführen sind, hat sich zu einer exponentiell wachsenden Wissenschaft entwickelt.

Nach Professor Dr. Frank Lyko, Leiter der Abteilung Epigenetik am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), sind im menschlichen Genom etwa 20 Millionen Cytosinreste (immer in der Verbindung eines Cytosin-Guanin-Dinucleotids) methyliert. Seine Arbeitsgruppe untersucht DNA-Methylierungsmuster im Zusammenhang mit der phänotypischen Differenzierung, Entartung und Alterung von Zellen. So gehören veränderte Methylierungsmuster zu den frühesten erkennbaren molekularen Kennzeichen menschlicher Krebserkrankungen. Substanzen, welche die für die Methylierung verantwortlichen Enzyme hemmen (Methyltransferasen) bieten neue Ansätze zur Tumorbehandlung. Bei der Honigbiene, deren Genom im Vergleich zum Menschengenom relativ wenige übersichtliche Methylierungen aufweist, konnten Lyko und Mitarbeiter zeigen, dass sich bei Königin und Arbeiterinnen, die genetisch identisch sind, bei über 550 Genen die Methylmarkierungen unterscheiden; diese Unterschiede werden durch die unterschiedliche Diät (den berühmten Geleé Royale, mit dem die Bienenkönigin gefüttert wird) hervorgerufen.

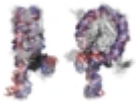
Sozio-Epigenetik

Einen Höhepunkt des Kolloquiums stellte der Vortrag von Professor Dr. Moshe Szyf über Epigenetik und Verhalten dar. Zusammen mit dem Neurologen Michael Meaney hatte der Biochemiker von der McGill University in Montreal, Kanada, in aufsehenerregenden Versuchen an Ratten gezeigt, dass diese entweder zu freundlich-mutigen oder zu aggressiv-ängstlichen Tieren heranwachsen - je nachdem, ob sie als Babies von ihren Müttern fürsorglich geleckt worden waren oder nicht. Dabei spielte es keine Rolle, ob die leiblichen oder fremde Mütter die Pflege übernommen hatten. Die Forscher konnten zeigen, dass ein Gen, das für den Glucocorticoid-Rezeptor im Hippocampus des Gehirns kodiert, bei den vernachlässigten Rattenkindern epigenetisch abgeschaltet war. Dieser Rezeptor ist die Andockstelle für das Stresshormons Cortisol; die Tiere lebten infolgedessen ihr ganzes Leben lang im Dauerstress.

Ähnliche Prozesse konnten Szyf und seine Mitarbeiter inzwischen auch beim Menschen nachweisen. Sie fanden bei Suizidopfern, die in früher Kindheit misshandelt worden waren, die gleichen Methylierungsmuster im Glucocorticoid-Rezeptor im Hippocampus, aber auch in den T-Zellen des Immunsystems. Die Befunde eröffnen aufregende Forschungsperspektiven. Können durch mangelnde elterliche Fürsorge bedingte epigenetische Veränderungen soziales Fehlverhalten hervorrufen, wie es die Dunedin-MAO-Studie nahelegt? Erklärt Epigenetik den in vielen Studien belegten statistischen Zusammenhang zwischen einer schwachen Immunabwehr und einem unglücklichen Leben? Und wie soll man sich den Wirkmechanismus vorstellen – etwa in der Art, dass mütterliche Fürsorge eine Demethylierung der DNA verursacht?

Die Wissenschaftler im Kolloquium „Gene und Umwelt – Wie wir werden, was wir sind“ der Daimler und Benz-Stiftung waren sich einig, dass das Epigenom des Menschen komplexer und individueller ist als sein Genom und wir erst am Anfang stehen, dieses Kontrollsystem zu verstehen. Aus dem Verständnis der epigenetischen Mechanismen erhofft man sich neue therapeutische Ansätze nicht nur bei epigenetisch bedingten Krebsformen, wie sie am DKFZ erforscht werden, sondern auch bei Patienten, die unter traumatischen Erfahrungen oder chronischem Stress leiden.

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Epigenetik – Vererbung ohne Änderung der DNA-Sequenz

dkfz.

