Peter Spork | **Hamburg**

Brauchen wir eine neue Biologie der Vererbung?

Keywords Epigenetik – DNA-Methylierung – Chromatinmodifikation – nichtkodierende RNA – molekulare Prägung – perinatale Programmierung – Transgenerationelle Epigenetik

Zusammenfassung Die Epigenetik erforscht erworbene Informationen der Zelle, die nicht in der DNA-Sequenz gespeichert sind und dennoch an Tochterzellen weitergegeben werden können. Sämtliche epigenetische Marker einer Zelle bilden ihr Epigenom. Es definiert die Gen-Aktivierbarkeit der Zelle und damit ihre Identität. Und es bildet darüber hinaus eine Art Gedächtnis für Umwelteinflüsse. Gerade in sensiblen vorgeburtlichen und frühkindlichen Phasen können Faktoren wie Stress, Ernährung oder Bewegung epigenetische Weichenstellungen bewirken, die das Krankheitsrisiko im späteren Leben verändern (perinatale Programmierung bzw. Prägung). Doch auch Erwachsene können beispielsweise durch eine Änderung des Lebensstils ihre Zellen umprogrammieren. Epigenetische Marker in den entsprechenden zellulären Netzwerken beeinflussen das Risiko für viele Krankheiten. Die perinatale Prägung lässt sich auch als eine Form der intergenerationellen epigenetischen Vererbung jenseits der Keimbahn interpretieren, da der Lebensstil und die Umwelt der Eltern die Molekularbiologie der Nachkommen dauerhaft beeinflussten. Eine Vielzahl neuer Studien legt zudem die Existenz einer transgenerationellen – über die Keimbahn vermittelten – epigenetischen Vererbung bei Säugetieren nahe. Danach verändern Umwelteinflüsse auch die Epigenome von Eizellen und Spermien, und können so Informationen zu

Author's Address Dr. rer. nat. Peter Spork Wissenschaftsautor, Gneisenaustraße 34, D-20253 Hamburg, info@peter-spork.de, www.peter-spork.de

Umweltanpassungen in gleich mehrere folgende Generationen transportieren. Ob beide Prozesse – perinatale Prägung und transgenerationelle epigenetische Vererbung – einen maßgeblichen Einfluss auf die Evolution neuer Arten haben, ist umstritten. Offensichtlich scheint jedoch, dass sich das Verständnis von der biologischen Vererbung wandeln muss. Als deren Substrat gelten derzeit ausschließlich die auf mehrere Chromosomen verteilten Desoxyribonukleinsäuren (DNS / DNA) in den Kernen der Keimzellen. Heute weiß man jedoch: Auch die epigenetisch aktiven Komponenten des Chromatins tragen zur generationenüberschreitenden Vererbung biologischer Informationen bei.

English Summary

Do we need a new biology of inheritance?

Epigenetics explores acquired cell information which is not recorded in the DNA sequence but modifies the cell`s biochemical structure and potentially inherits it to daughter cells. The epigenome consists of the sum of the epigenetic marks of a cell. The epigenome defines the potential of gene activation and therefore the identity of the cell and constitutes a kind of memory of environmental influence. Especially in sensitive prenatal and infantile stages, external factors such as stress level, diet or sports induce epigenetic changes which are capable of influencing the disease risk in later life (perinatal programming). However, even in adults programming of cells can be modified, for instance by a change of lifestyle. Epigenetic marks in the corresponding cellular networks have an effect on the risk potential of many diseases. Perinatal programming may also be interpreted as a form of intergenerational epigenetic inheritance beyond the germ line, as the lifestyle and environment of the parents will have long-lasting effects on the molecular biology of the offspring. In addition, a variety of recent studies suggests the existence of transgenerational germline-mediated epigenetic inheritance in mammals. Environmental influences also alter the epigenome of oocytes and sperm, transporting information on environmental adjustments to subsequent generations. Whether both processes – perinatal programming and transgenerational epigenetic inheritance – have a significant impact on the evolution of new species is controversial. However, it seems obvious that our understanding of biological inheritance needs to be altered. At present, only the deoxyribonucleic acids (DNA) distributed over several chromosomes in the nuclei of the germ cells are considered as the substrate of inheritance. Today, however, we know that even the epigenetically active components of chromatin contribute to the transgenerational transmission of biological information.

Von der Genetik zur Epigenetik

Kein Mensch gleicht dem anderen. Verantwortlich dafür ist vor allem das genetische Erbe, das bei jeder Befruchtung neu gemischt wird. Allerdings ist das nur die halbe Wahrheit: Selbst genetisch nahezu identische eineiige Zwillinge unterscheiden sich bezüglich der epigenetisch gesteuerten Aktivierbarkeit ihrer Gene (Poulsen et al. 2007), was mit den neuesten Methoden schon direkt nach der Geburt nachweisbar ist (Gordon et al. 2012). Im Tierexperiment kann man sogar genetisch identische Klone erzeugen, die in Bezug auf ihre Epigenetik und damit auf ihr äußeres Erscheinungsbild, ihre Krankheitsanfälligkeit, Lebenserwartung oder Persönlichkeit stark voneinander abweichen (Waterland & Jirtle 2003). Maßgeblich für die Unterschiede sind dabei nicht nur der aktuelle Lebensstil und neuronal gespeichertes, einst gelerntes Wissen. Umwelteinflüsse sind darüber hinaus in der Lage, die molekularbiologisch fixierten Epigenome der Zellen dauerhaft zu verändern. Auf diesem Weg wirken teils lange zurückliegende Ereignisse lebenslang fort. Es liegt nahe, diesen Mechanismus als zentrales Element eines fortschreitenden Prozesses der aktiven Anpassung von Individuen mitsamt ihrer schicksalhaft vordefinierten genetischen Ausstattung (ihrem evolutionären Hintergrund) an eine sich stetig wandelnde Umwelt zu begreifen.

In einer weit gefassten, neuen Definition wird diese biologisch fixierte Anpassungsfähigkeit eines Organismus` auch als seine „Gesundheit“ beschrieben (Spork 2017). Es gibt darüber hinaus zunehmend Hinweise, dass dieser Anpassungsprozess nicht nur bei Pflanzen, Nematoden oder Insekten sondern auch bei Säugetieren die Grenze zwischen den Generationen überschreitet. Auch wir Menschen vererben unseren Kindern und Enkeln auf biologischem Wege vermutlich mehr als nur die Gene und den bloßen Text der DNA. Wir sind „mehr als die Summe unserer Gene“ (Jenuwein 2013). Im Folgenden soll deshalb der Versuch unternommen werden, die neuesten Erkenntnisse auf diesem Gebiet zusammenzufassen und eine Erweiterung unserer bisherigen Vorstellung einer biologischen Vererbung einzufordern.

Erbe und Umwelt sind keine Gegensätze

Offenbar gibt es neben der sehr starren genetischen Speicherung von biologischer Information und der äußerst variablen permanenten (neurobiologischen wie genregulatorischen) Reaktion des Organismus auf äußere Reize eine dritte biologische Ebene der Interaktion mit der Umwelt. Mit dieser beschäftigt sich seit einigen Jahrzehnten die Wissenschaft der Epigenetik (Allis et al. 2015, Walter & Hümpel 2017, Spork 2009 und 2017, siehe auch *www.newsletter-epigenetik.de*). Epigenetische Strukturen, die an oder neben dem Erbgutmolekül DNA sitzen, steu-

ern die Aktivierbarkeit der Gene. Sie entscheiden zum Beispiel, ob und wie leicht Transkriptionsfaktoren binden und die Intensität des Ablesens der Gene (die so genannte Genaktivität) verändern können. Die Zelle kann mit Hilfe ihrer epigenetischen Markierungen regelrechte Programme der Genaktivierbarkeit einfrieren oder systematisch modulieren. Mitunter verändert die Zelle ihre Eigenschaften – ihre Programme – auf diesem Weg dauerhaft und grundlegend oder sie wechselt etwa bei chronobiologischen Prozessen (Masri & Sassone-Corsi 2010) mehr oder weniger regelmäßig zwischen verschiedenen definierten Zuständen hin und her.

Die bleibenden Veränderungen der Zellen sind dabei oft Reaktionen auf entwicklungsbiologische Signale im Zuge des Wachstums und der Ausdifferenzierung von Geweben. Mitunter sind sie aber auch Antworten auf besonders starke oder häufig wiederkehrende Reize aus der Umwelt. Dieses Phänomen der epigenetischen Prägung verändert den Stoffwechsel in Körper und Gehirn und beeinflusst deshalb maßgeblich Eigenschaften wie Persönlichkeit, Lebenserwartung und Krankheitsanfälligkeit. Vor allem in sensiblen Phasen während der Entwicklung einzelner Organe scheinen Zellen für die epigenetische Prägung empfänglich zu sein. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der Perinatalen Programmierung oder Prägung, weil die sensiblen Phasen zumeist in die Zeit im Mutterleib oder in die ersten Monate nach der Geburt fallen (Plagemann 2012, 2014).

Allmählich reift die Erkenntnis, dass bei der Ausprägung unserer innersten biologischen Identität die Umwelt und das Erbe keine Gegenspieler sind, dass ihr Zusammenspiel im Gegenteil sogar die Grundvoraussetzung ist für eine gesunde Entwicklung. Seit langem wird diskutiert, was uns entscheidend prägt: das Erbe oder die Umwelt. Bis in die heutige Zeit wird heftig gestritten, ob komplexe Merkmale wie beispielsweise die Intelligenz überwiegend genetisch bedingt sind oder vor allem ein Produkt von Erziehung und Bildung. Doch solche Fragen stellen sich im Angesicht der Genregulationsforschung nicht mehr: Das Erbe beeinflusst die Umwelt, und die Umwelt beeinflusst das Erbe. Es ist unmöglich, beide auseinanderzurechnen, denn beide sind immer vollständig an der Ausprägung eines Merkmals beteiligt. Jede unserer komplexen Eigenschaften, also auch jedes unserer Persönlichkeitsmerkmale ist ein Produkt des Zusammenspiels aus den Genvarianten, die wir biologisch geerbt haben und dem Aktivierbarkeitsprogramm, in das die einzelnen Zellen unter Mitwirkung der Umwelt versetzt werden oder wurden. Komplexe Eigenschaften entstehen nicht wie bisher gedacht aus der Summe zweier voneinander weitgehend getrennter Komponenten. Ohne Signale zur Genregulation bedeuten die Gene nichts. Und die Genregulation kann im Gegenzug nur diejenigen Genvarianten regulieren, die tatsächlich vorhanden sind. So gesehen ist der gegenwärtige Zustand eines Organismus immer das gemeinsame Resultat aus „Erbe, Umwelt und Vergangenheit“ (Spork 2017).

Hinzu kommt, dass an der Entstehung von Volkskrankheiten und vielen Persönlichkeitsmerkmalen eine Vielzahl von Genen zugleich beteiligt ist. Einzelne

Abb. 1 Alle denkbaren Umwelteinflüsse können die Epigenome von Zellen verändern und den Menschen fürs Leben prägen. (Bild: Peter Spork, Hamburg)

Genvarianten mögen zwar tatsächlich das Erkrankungsrisiko erhöhen (meist tun sie das nur minimal), da letztlich aber viele Genvarianten zusammenwirken, gleichen sich positive und negative Faktoren oft aus. Maßgeblich für das Erkrankungsrisiko ist vor diesem Hintergrund weniger der geerbte DNA-Text als das epigenetisch fixierte Genaktivierbarkeitsprogramm – also die Frage, wie viele Gene im Zuge der epigenetischen Prägung auf aktivierbar geschaltet werden, die tendenziell das Erkrankungsrisiko erhöhen oder vor der Krankheit eher schützen. Das bedeutet aber auch, dass äußere Einflüsse wie Ernährung, Geborgenheit, Bewegung, toxischer Stress, Traumata, Suchtneigung oder Vergiftungen auch Jahrzehnte später noch zum Auftreten eines bestimmten Merkmals beitragen können (Meaney 2010, Spork 2017) (Abb. 1).

Vorausgesetzt solche Genaktivierbarkeitsprogramme würden zumindest teilweise auch an folgende Generationen vererbt, könnte diese Erkenntnis auch eine Erklärung für das Rätsel liefern, dass die Erblichkeit des Risikos vieler komplexer Krankheiten wie Depressionen oder Adipositas zwar sehr hoch ist, dass sich aber trotz größter Mühen keine ausreichende Zahl genetische Marker finden lässt, die für diese hohe Erblichkeit verantwortlich sind. So wird zum Beispiel die Erblichkeit von Übergewicht auf 50 bis 80 % geschätzt, obwohl alle bislang bekannten genetischen Anlagen, die das Übergewichtsrisiko beeinflussen, gemeinsam nur 2 bis 3 % des Risikos ausmachen (Hinney & Volckmar 2014). In einer anderen, besonders aufwändigen Untersuchung fand man zwar einige Genvarianten, die das allgemeine Wohlbefinden von Menschen beeinflussen (Okbay et al. 2016), doch nach einem Zeitungsbeitrag dreier an der Studie beteiligter Wissenschaftler seien

diese Varianten „nur für einen Bruchteil der Erblichkeit von psychologischem Wohlbefinden verantwortlich"; die bisher erforschte Variabilität der Gene erkläre „weniger als ein Prozent der Unterschiede im Wohlbefinden in der Bevölkerung" (Köllinger, Bertram & Wagner 2016). Eine Vererbung nicht nur des alleinigen Gentextes sondern auch der zugehörigen komplexen Genregulationsmuster könne den Widerspruch dieser Befunde nach Ansicht der Autoren erklären.

Biologen begreifen allmählich, dass es eine untrennbare Verbindung zwischen Erbe und Umwelt gibt, eine „Sprache, in der das Erbe mit der Umwelt spricht", wie es der Stammzellforscher Rudolf Jaenisch, Boston, formuliert (Spork 2009). Der Epigenetiker Moshe Szyf, Montréal, nennt diese Verbindung „die Brücke zwischen sozialen und biologischen Prozessen". Und er sagt, ihre Existenz „ändert unsere Sicht des Lebens total" (Spork 2009). Für die moderne Biomedizin, aber auch für Psychologie, Entwicklungsbiologie, Soziologie und Gesundheitspolitik hat das Konsequenzen: Sie alle müssen sich in Zukunft vermehrt mit dem Einfluss sozialer Prozesse auf die Physiologie sowie die geistige und körperliche Gesundheit beziehungsweise Widerstandsfähigkeit beschäftigen. Was wir essen, wie viel wir uns bewegen, wie viel Stress wir haben, ob wir Drogen konsumieren oder Giftstoffen ausgesetzt sind: All diese Dinge verändern bleibend die Programmierung unserer Gene. Und vor allem wenn sie bei Ungeborenen und Kleinkindern wirken, prägen sie die Gesundheitsfähigkeit eines Menschen für den Rest seines Lebens und vielleicht sogar darüber hinaus – also bei den kommenden Generationen (Spork 2017).

Epigenetische Landschaft

Viele dieser Gedanken sind nicht neu. Schon in den 1940er Jahren verwendete der britische Entwicklungsgenetiker Conrad Hal Waddington (1905–1975) den Begriff Epigenetik und sprach davon, dass Organismen auch bei gleicher genetischer Ausstattung verschiedene Epigenotypen ausbilden können (Waddington 1942, Allis & Jenuwein 2016). Später zeichnete Waddington sein berühmtes Bild der „epigenetischen Landschaft" (Abb. 2): Danach rollt ein sich entwickelnder Organismus wie eine Murmel ein abschüssiges Gelände mit vielen Tälern hinab. Welches der Täler (Epigenotypen) er schließlich einschlägt, wird durch entwicklungsbiologische Programme und Umweltsignale beeinflusst. Das Landschaftsrelief symbolisiert die genetische Grundausstattung des Organismus. Die Täler sind die verschiedenen genetischen Aktivierbarkeitsprofile, die jede einzelne Zelle in ihrem Genom theoretisch zur Verfügung hat.

Diese Profile werden maßgeblich bestimmt vom Epigenom der jeweiligen Zelle, also von der Gesamtheit der epigenetischen Markierungen, die an oder neben den Genen fixiert sind. Jeder Mensch besitzt deshalb zwar nur ein Genom, denn

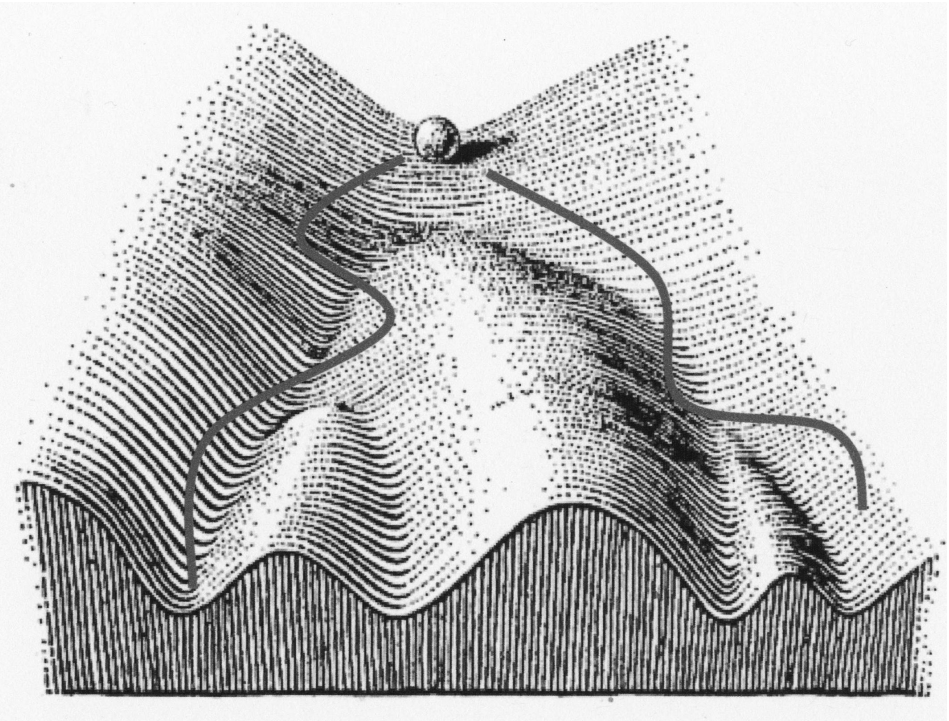

Abb. 2 Die epigenetische Landschaft: Conrad Hal Waddington entwarf dieses Bild, um den Einfluss von Genen und Umwelt auf die Entwicklung eines Lebewesens zu veranschaulichen. (Bild: Conrad H. Waddington, verändert nach Bernhard Horsthemke, Essen)

die Gene seiner Zellen sind allesamt nahezu identisch, aber er kann theoretisch unzählbar viele Epigenome sein Eigen nennen (Allis et al. 2015). Die Vertreter der knapp 300 menschlichen Zelltypen haben zum Beispiel zwangsläufig unterschiedliche Epigenome. Aber auch zwei Zellen des gleichen Typs können eine unterschiedliche Entwicklung hinter sich haben, was verschiedene Spuren im Epigenom hinterlassen haben dürfte. Waddington wusste noch nicht, wie epigenetische Markierungen biochemisch aussehen, aber er formulierte bereits, dass die Epigenome unsere Entwicklung „kanalisieren". Sie seien die vielen theoretisch möglichen „Phänotypen", zu denen sich ein „Genotyp" im Laufe des Lebens entwickeln könne.

Es gehört zu den wichtigsten Aufgaben der epigenetischen Markierungen, die Identität einer Zelle festzulegen. Die Täler in Waddingtons epigenetischer Landschaft stellen also zunächst den Unterschied zwischen den Zelltypen dar. Sie stehen aber auch symbolisch für die verschiedenen Erscheinungen, die ein Organismus als Ganzes im Zuge seiner Anpassung annehmen kann. Das beginnt bei der Zahl der aktiven Schweißdrüsen, die vom Klima in frühester Kindheit abhängt, und endet bei der Neigung zu Übergewicht oder einem bestimmten Charakter und dem Risiko für die Entstehung von Stoffwechsel- und Stress-

krankheiten – alles Merkmale, die maßgeblich von der frühen Ernährung beziehungsweise früh erlebten psychischen Belastungen beeinflusst werden. Woran Waddington indes noch nicht gedacht hat, wofür es aber zunehmend Hinweise gibt, ist der Umstand, dass bereits die in seiner epigenetischen Landschaft am Gipfel „startende" befruchtete Eizelle Informationen darüber enthält, ob sie oder besser eine ihrer zahllosen Tochterzellen an einer irgendwann im Zuge der biologischen Entwicklung bevorstehenden Abzweigungsmöglichkeit nach links oder rechts weiterrollen soll. Nichts anderes besagt aber das hier diskutierte Konzept der generationenüberschreitenden Vererbung von Umweltanpassungen.

Gedächtnis für Umwelteinflüsse

Die griechische Vorsilbe „Epi" bedeutet so viel wie „neben", „über", „zusätzlich" oder „anbei". Nach der modernsten Definition ist die Epigenetik tatsächlich eine Art Zusatzgenetik: Sie beschreibt alle nicht im DNA-Code gespeicherten Strukturen, die die Eigenschaften und den Stoffwechsel einer Zelle kontrollieren und von ihr an Tochterzellen weitergegeben werden (Allis et al. 2015). Eine neuere Definition spricht von der Epigenetik als „Weitergabe erworbener Information ohne Veränderung der DNA-Sequenz" (Jenuwein 2013). So sind mitotisch – also ungeschlechtlich – vererbte epigenetische Schalter beispielsweise verantwortlich dafür, dass aus einer Blutstammzelle immer nur Blutzellen werden, während sich neue Haut immer nur aus Hautvorläuferzellen entwickelt und so weiter.

Aus dem gleichen Grund können prägende, die Persönlichkeit oder den Körperstoffwechsel verändernde Ereignisse, egal ob sie aus der besonders sensiblen perinatalen Phase stammen oder beispielsweise auf eine ungewöhnlich gesunde oder belastende Lebenswese im Erwachsenenalter zurückgehen, zeitlebens fortbestehen. Die Zellen haben dank ihrer Epigenetik ein Gedächtnis für Umwelteinflüsse, und dieses Gedächtnis geben sie an alle ihre Tochterzellen weiter, so dass es dem Organismus bis ins hohe Alter erhalten bleiben kann.

Nach neuesten Erkenntnissen ist es bei Pflanzen (Cubas et al. 1999), dem Nematoden *Caenorhabditis elegans* (Klosin et al. 2017a) oder bei der Taufliege *Drosophila melanogaster* (Ciabrelli et al. 2017) zweifelsfrei belegt, dass auch bestimmte epigenetische Programme mit den Keimzellen weitergegeben werden und über sehr viele Generationen vererbt werden können. Auch bei Saugetieren, vor allem Mäusen und Ratten aber auch Wildmeerschweinchen, häufen sich vergleichbare Hinweise (Ng et al. 2010, Bohacek & Mansuy 2013, Rodgers et al. 2013, Radford et al. 2014, Gapp et al. 2014a und b, Bohacek et al. 2015, Weyrich et al. 2016, Huypens et al. 2016). Übertragen auf den Menschen bedeutet dies, dass epigenetisch fixierte Umweltanpassungen, die wir noch vor der Zeugung unseres Nachwuchses erwerben, auch die Persönlichkeit oder Krankheitsanfäl-

ligkeit unserer Kinder, Enkel und Urenkel verändern könnten. Sogar darauf, wie die Mechanismen einer solchen transgenerationellen epigenetischen Vererbung aussehen, gibt es zunehmend Hinweise. Es scheint, als könnten prinzipiell alle der drei wichtigsten Systeme der epigenetischen Genregulation zu dem Effekt beitragen.

Transgenerationelle Vererbung epigenetischer Markierungen

Wie treffend die Bezeichnung Epigenetik auch aus molekularbiologischer Sicht ist, konnte Conrad Hal Waddington zu seiner Zeit allenfalls ahnen. Erst in den 1950er Jahren entdeckten Genetiker den Bauplan des Erbmoleküls DNA und die Beschaffenheit der darin enthaltenen Gene. Dann gelang es ihnen binnen 50 Jahren, den ersten, 3,3 Milliarden Nukleotid-Basen langen menschlichen DNA-Code zu entschlüsseln. Weitgehend im Schatten dieser bedeutenden Arbeiten widmeten sich einige wenige Molekularbiologen anderen Strukturen: kleinen biochemische DNA-Anhängseln oder großen Proteinkomplexen, um die sich die DNA systematisch aufwickelt. Das war eine gewagte Entscheidung, denn früher hielt man diese Strukturen für langweilig, weil funktionslos. Man dachte, Sie seien nur dazu da, die DNA zu verpacken, die in jedem der Billionen Zellkerne eines Menschen einen auf mehrere Chromosomen verteilten, ultradünnen aber rund zwei Meter langen Faden bildet. Ein großer Irrtum!

Tatsächlich zeigt sich seit gut zwanzig Jahren, dass die epigenetischen Strukturen, die sich ja passend zum Namen wirklich neben oder bei den Genen befinden, systematisch variieren, und dass diese Variationen weitaus mehr sind, als eine bloße Laune der Natur. Die Elemente rings um das Genom haben ein ungeahnt vielfältiges Potenzial zur biochemischen Veränderung und beeinflussen mit erstaunlich feiner Abstufung, welche Gene eine Zelle wie stark aktivieren kann und welche nicht.

Es gibt eine Vielzahl von Enzymen, die diesen epigenetischen Code und damit das Gedächtnis der Zellen verändern. Und ständig werden neue solcher Enzyme entdeckt (Allis et al. 2015). Mit den vielen neuen Resultaten wächst auch die Bedeutung der Epigenetik für die verschiedensten Felder der Gesellschaft (Walter & Hümpel 2017). Die epigenetischen Marker, die die Enzyme an die DNA oder an die umliegenden Proteine montieren oder wieder entfernen, bestimmen letztlich über die Aktivierbarkeit der Gene einer Zelle. Sie sind wie Bibliothekare. Sie entscheiden, welche Kapitel eine Zelle in ihrem „Buch des Lebens“ lesen kann und welche nicht. Man kann auch sagen, die Epigenetik liefert die Software, die der Zelle sagt, was sie mit ihrer Hardware – den Genen – überhaupt anfangen soll (Spork 2009). Eine ausführliche und verständliche Übersicht über diese Systeme findet sich bei Walter & Hümpel (2017). Hier sollen nur einige zentrale Punkte

aufgeführt werden. Vor allem geht es um die transgenerationelle Vererbung der jeweiligen Markierungs-Arten

Werkzeugkasten der Epigenetik

Seit wenigen Jahren rückt nun also die Erforschung der epigenetischen Schalter und Dimmer an und neben den Genen ins Blickfeld der Molekularbiologie. Immer mehr Details werden bekannt. Das macht die Epigenetik zwar zunehmend komplex. Es zeigt aber auch ihr Potenzial: So lassen sich mit ihr positive Phänomene wie Resilienz und Langlebigkeit erklären. Und sie scheint an der Entstehung und Ausprägung vieler Krankheiten beteiligt zu sein. Was die Natur mit dem Werkzeugkasten der Epigenetik anstellt, ist beachtlich: Die Metamorphose einer Raupe zum Schmetterling ist letztlich eine ontogenetisch gesteuerte Umprogrammierung der Epigenome zahlreicher Zellen. Im Gegensatz dazu fällt die wichtigste Entscheidung im Leben einer Honigbiene durch ein Umweltsignal: Alle Larven eines Bienenstocks sind nämlich eng verwandt. Jede hat das Potenzial zur fruchtbaren und langlebigen Königin. Ob die Larve aber wirklich eine Königin oder doch eine Arbeiterin wird, hängt vom Futter ab. Geben ihr die Ammenbienen ab dem dritten Lebenstag nur Gelee Royal, wandeln sich die Epigenome vieler ihrer Zellen und sie entwickelt sich zur Königin. Füttern die Ammenbienen Pollen und Nektar zu, entsteht eine Arbeiterin (Lyko et al. 2010).

Auch bei uns Menschen ist längst klar: Unsere Epigenome verändern sich im Laufe des Lebens (Bjornsson et al. 2008, Heyn et al. 2012). Sie reagieren auf das Klima, die Nahrung, das Bewegungsverhalten, den biologischen Stress und vieles mehr. Das biologische Alter eines Menschen lässt sich derzeit am exaktesten anhand systematischer epigenetischer Veränderungen abschätzen, nämlich auf 3,6 Jahre genau (Horvath 2013). Selbst eineiige Zwillinge werden sich epigenetisch gesehen immer unähnlicher, je älter sie werden und je verschiedener ihr Lebensstil ist. Das Leben hinterlässt molekularbiologische Spuren in den Zellkernen, verändert das Gedächtnis der Zellen. Das kann sogar so weit führen, dass ein Zwilling ein hohes Krebs- oder Diabetesrisiko hat, der andere aber nicht (Poulsen et al. 2007).

DNA-Methylierung

Ein Teil der rund 23.000 auf der menschlichen DNA aufgereihten Gene scheint für jede Zelle lebenswichtig zu sein und ist immer aktiv. Die anderen Gene unterliegen der epigenetischen Steuerung. Es gibt mehrere Schalter- oder Dimmersysteme, die sie mehr oder weniger konsequent an- oder ausschalten bzw. herunter oder herauf regeln können. Das bekannteste und am besten erforschte

System sind Methylgruppen (CH-3), die direkt von Enzymen aus der Klasse der DNA-Methyltransferasen (DNMT) an die Cytosin-Basen der DNA gebunden werden. Geschieht dies in der Nähe einer so genannten Promotor-Region, die die Aktivität eines Gens steuert, verhindert das meist das Ablesen der genetischen Information. Eine Methylierung an anderen Stellen bewirkt hingegen häufig, dass Gene auf Aktivierbar geschaltet werden.

Substanzen wie Azacitidin, Decitabin und Zebularin, die DNMTs bei ihrer Arbeit behindern, heißen DNMT-Inhibitoren. Da sie epigenetisch abgeschaltete Gene wieder aktivierbar machen, gelten sie als viel versprechende potenzielle Arzneimittel. In der Krebstherapie werden sie zum Teil bereits erfolgreich verwendet (Fenaux et al. 2009), und auch über ihren Einsatz als Psychopharmaka wird nachgedacht.

In den Körperzellen des Menschen sind vier Fünftel der zu diesem Zweck besonders geeigneten Stellen an der DNA methyliert. Diese Stellen sind so genannte CpG-Inseln, wo oft in größerer Zahl zwei Cytosin-Basen auf beiden Strängen der DNA schräg gegenüber liegen. Die DNA ist dann immer an beiden Strängen methyliert – ein geschickter Mechanismus, der dafür sorgt, dass eine Zelle im Fall der Teilung das Muster ihrer DNA-Methylierungen an beide Tochterzellen vererbt (Abb. 3). Die Töchter übernehmen jeweils einen der beiden methylierten

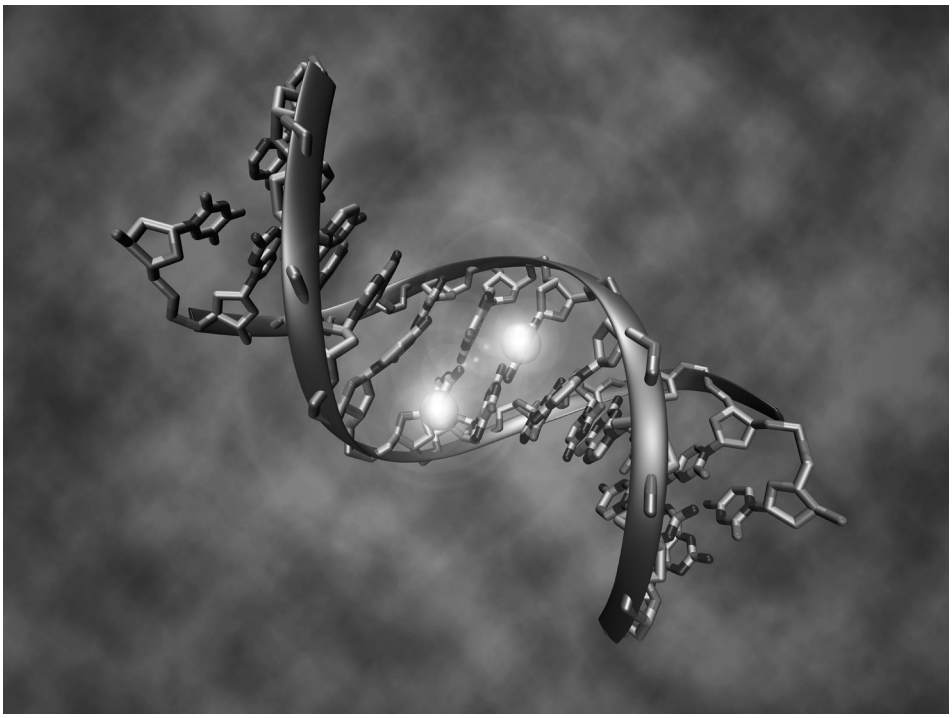

Abb. 3 Methyliertes DNA-Stück im Modell. (Bild: Christoph Bock, Max-Planck-Institut für Informatik, Saarbrücken)

Stränge und methylieren danach mit Hilfe von DNMTs auch das Cytosin auf dem gegenüberliegenden Strang.

Etwa ein Fünftel aller CpG-Inseln verändern ihren epigenetischen Status im Laufe des Lebens, was dann zur Identität der Zelle beiträgt. Dabei gilt im Allgemeinen die Regel, dass die DNA undifferenzierter Stammzellen am stärksten methyliert ist und der Methylierungsgrad mit zunehmender Differenzierung der Zellen und mit zunehmendem Alter eines Menschen abnimmt (Heyn et al. 2012). Am wenigsten DNA-Methylierungen weisen in der Regel Krebszellen auf (Ziller et al. 2013).

Transgenerationelle Vererbung von DNA-Methylierungen

Im Widerspruch zu dem lange Zeit vorherrschenden Dogma der Weismann-Barriere gibt es inzwischen viele Untersuchungen, dass Umwelteinflüsse, von Vergiftungen oder Temperaturveränderungen bis hin zu Fehlernährung, Neigung zu Sucht und massiver Traumatisierung, das DNA-Methylierungsmuster nicht nur in den Zellen der betroffenen Organsysteme verändern, sondern auch in den Keimzellen. Neben zahlreichen Beispielen aus Experimenten mit Säugern (z.B. Anway et al. 2005, Franklin 2010, Ng et al. 2010, Gapp et al. 2014b, Radford et al. 2014, Bohacek et al. 2015, Weyrich et al. 2016, Le et al. 2017) gibt es hierzu sogar erste Hinweise aus Untersuchungen beim Menschen. So scheint das Ernährungsverhalten die DNA-Methylierung der Spermien verändern zu können. Betroffen sind dabei auch DNA-Regionen, in denen Gene liegen, deren Regulation bei der Entstehung von Stoffwechselkrankheiten eine Rolle spielen kann. In einer Verlaufsstudie mit leider nur sehr wenigen Probanden konnte sogar gezeigt werden, dass sich die Epigenetik der Spermien adipöser Männer wandelte, nachdem sich diese einer Magenbypass-Operation unterzogen hatten und deutlich weniger Nahrung als früher zu sich nahmen (Donkin et al. 2016).

Umstritten ist indes, über welchen Mechanismus das DNA-Methylierungsmuster der Keimzellen an den neuen Organismus übertragen wird. Das Muster wird nämlich zwischen den Generationen gleich zwei Mal reprogrammiert, also in eine Art Urzustand zurückversetzt: ein erstes Mal im Zuge der Keimzellbildung und ein zweites Mal direkt nach der Befruchtung (Wossidlo et al. 2010). Inzwischen häufen sich aber die Indizien, dass diese Reprogrammierung nicht immer vollständig ist oder dass es einen bislang weitgehend unbekannten Weg gibt, wie zuvor bestehende DNA-Methylierungsmuster nach der Reprogrammierung neu aufgebaut werden. So finden sich experimentell etwa durch Fehlernährung oder Traumatisierung induzierte DNA-Methylierungen nicht nur in bestimmten Körperzellen von Versuchstieren sondern auch in deren Spermien und in den passenden Körperzellen der unauffällig aufgezogenen Folgegeneration (Franklin

et al. 2010, Gapp et al. 2014b). Selbst in den Spermien der Söhne und den Körperzellen der Enkel taucht das Muster mitunter wieder auf (Bohacek et al. 2015, Weyrich et al. 2016, Le et al. 2017).

Außerdem scheinen einige Regionen der DNA von der Reprogrammierung ausgenommen zu sein, und gerade in diesen Regionen liegen wohl einige Gene, deren Aktivierbarkeit für die Prägung von Gesundheit und Persönlichkeit eine wichtige Rolle spielt (Radford et al. 2014, Tang et al. 2015). Die meisten der so genannten „Ausreißer" sind von Viren eingeschleuste Gene, so genannten Retrotransposons. Das macht auch Sinn, denn diese können gefährlich werden, und sie sollten tunlichst immer abgeschaltet bleiben. Doch auch eine Reihe anderer Gene bleiben methyliert, und unter diesen sind viele, die später im Stoffwechsel des Gehirns eine Rolle spielen. Tang et al. (2015) vermuten deshalb, ihre epigenetische Markierung spiele unter Umständen eine Rolle bei später auftretenden neurologischen Störungen und bei Stoffwechselkrankheiten. Das passt natürlich zu der Beobachtung, dass gerade das Risiko für solche Leiden, etwa psychische Stresskrankheiten oder Diabetes, durch die transgenerationelle epigenetische Vererbung beeinflusst zu werden scheint.

Franklin et al. (2010) entfernten Mäuse in den ersten zwei Wochen ihres Lebens täglich für drei Stunden von ihren Müttern. Danach zeigten die Tiere zeitlebens depressionsähnliche Symptome. Anschließend entdeckten die Forscher, dass die Nachfahren der betroffenen männlichen Mäuse sogar bis in die dritte Folgegeneration einen Teil der gleichen Symptome wie ihre Väter aufweisen – und das, obwohl sie völlig normal aufgezogen wurden. Die Vermutung, dass die epigenetischen Folgen der frühkindlichen Traumatisierung vererbt worden sind, liegt nahe. Und sie wird davon untermauert, dass Franklin et al. typische Veränderungen des DNA-Methylierungsmusters auch in den Spermien der traumatisierten Mäuse fanden.

Folgeexperimente mit dem gleichen Tiermodell ergaben, dass sowohl die früh gestressten Tiere als auch ihre Nachfahren ein auffälliges Genaktivitätsmuster im Gehirn besitzen, das vermutlich die in beiden Generationen messbaren psychischen Auffälligkeiten hervorruft. Zudem ist die epigenetische Steuerungsregion eines daran beteiligten Gens tatsächlich sowohl in den Gehirnzellen der Nachkommen als auch im Sperma der traumatisierten Väter systematisch verändert: Auffallend wenige Methylgruppen sind angelagert (Bohacek et al. 2015). Inzwischen gibt es sogar Hinweise, dass sich die epigenetischen wie psychischen Folgen der frühkindlichen Traumatisierung durch ein Leben in einer so genannten angereicherten Umwelt rückgängig machen lassen und dass sie dann auch nicht an die Nachkommen vererbt werden (Gapp et al. 2016).

In einem weiteren spektakulären Experiment wurden Mäuse mit schwachen Stromstößen darauf konditioniert, Angst vor dem Kirschduft Acetophenon zu entwickeln. Der zuständige Rezeptor wird nur von einem einzigen Gen namens *Olfr151* codiert. Kurz nach der Konditionierung gezeugte Nachfahren der nächsten

und auch jene der übernächsten Generation reagierten ebenfalls überempfindlich auf Acetophenon, obwohl sie genauso wenig wie die Mutter jemals negative Erfahrungen damit gemacht hatten. Gegenüber anderen Düften verhielten sie sich normal. Gleichzeitig befanden sich besonders viele der entsprechenden Rezeptoren in der Riechschleimhaut der Tiere. Und das könnte wiederum in einer epigenetischen Veränderung der Spermien ihrer Väter begründet sein: Sowohl die Spermien der konditionierten Männchen als auch jene ihrer Jungen hatten am *Olfr151*-Gen besonders wenige Methylgruppen angelagert (Dias & Ressler 2014). Allerdings war der Grad der Demethylierung sehr gering und das Experiment konnte bislang nicht reproduziert werden.

Histonmodifikationen

Das zweite wichtige epigenetische Schaltersystem funktioniert eher wie ein Dimmer. Es befindet sich an den Histonen. Als Histone bezeichnet man eine Gruppe von basischen Proteinen, die als wichtiger Bestandteil des Chromatins die DNA verpacken und schützen. Es gibt vier verschiedene Histone, die sich – einmal verdoppelt – zu einem Oktamer zusammenlagern. Ein solches Oktamer kann 147 Basenpaare der DNA-Doppelhelix aufspulen und bildet dann die Grundeinheit des Chromatins, das Nukleosom. Histone können von der Zelle mit Hilfe von Chromatin-Enzymen vielfältig biochemisch verändert werden. Sie unterliegen der Histonmodifikation. Dabei können sich einzelne Histonmodifizierungen gegenseitig beeinflussen und die biochemischen Veränderungen des Chromatins entweder verstärken oder abschwächen (Dimmerfunktion).

Die besonders fest verpackte, inaktive Form des Chromatins wird Heterochromatin genannt, die offene, aktive Form, heißt Euchromatin. Es gibt allerdings zahllose Abstufungen zwischen diesen Extremen, und die epigenetischen Veränderungen an den Histonen können noch viel mehr: Manche ermöglichen, dass Enzyme und andere Proteine oder Proteinkomplexe an das Erbgut binden, die wichtige regulatorische Aufgaben haben oder Schäden in der DNA reparieren. Andere Histonmodifikationen geben den Zugriff auf so genannte *Enhancer* frei, die – wenn Transkriptionsfaktoren an sie binden – die Aktivität benachbarter Gene verstärken können. Histonmodifikationen können aber auch dafür sorgen, dass ein *Enhancer* in die räumliche Nähe eines bestimmten Gens gelangt, das besonders häufig abgelesen werden soll. Wieder andere Histonmodifikationen entscheiden mit, ob das von ihnen kontrollierte DNA-Stück nahe am Rand des Zellkerns aufgehängt wird und damit schlechter für die Gen-Ablesemaschinerie erreichbar ist, als Gene, die sich im Zentrum des Zellkerns befinden und so fort.

Epigenetiker haben inzwischen eine Vielzahl verschiedener Histonveränderungen entdeckt, die in irgendeiner Form Einfluss auf die Genregulation nehmen:

Es gibt zum Beispiel Methylierungen, Acetylierungen, Ubiquitinierungen und Phosphorylierungen – und das an den verschiedensten Stellen der Histone und teils auch einfach bis dreifach. Forscher sprechen vor diesem Hintergrund bereits von einem regelrechten Histon-Code. Es gibt auch schon erste schlüssige Theorien und Hinweise, wie dieser von einer Zelle an ihre Tochterzellen weitergegeben werden kann (Jacob et al. 2014, Allis et al. 2015, Pirrotta 2017).

Bekannte und gut untersuchte Enzyme, die den Histon-Code verändern, sind die Histondeacetylasen (HDAC) und die Histonmethyltransferasen. Erstere entfernen Acetylgruppen von Histonen, die anderen lagern Methylgruppen an. Beides fördert im Allgemeinen die Bildung von Heterochromatin, erschwert also das Ablesen der DNA. Wirkstoffe wie Valproinsäure, Vorinostat oder SAHA, die HDACs behindern, heißen HDAC-Hemmer. Ähnlich wie die DNMT-Inhibitoren werden sie zum Teil bereits erfolgreich in der Onkologie eingesetzt und gelten als viel versprechende Kandidaten im Kampf gegen eine Reihe weiterer Krankheiten.

Transgenerationelle Vererbung des Histon-Codes

Ähnlich wie bei der Weitergabe von DNA-Methylierungsmustern über die Keimbahn, so gibt es auch bei den Histonmodifikationen erste vorsichtige Hinweise bei Säugetieren, dass Lebensstilfaktoren und andere Umwelteinflüsse diese nicht nur in Körper- sondern auch in Keimzellen induzieren können. Zudem gibt es auch hier Hinweise, dass die epigenetischen Markierungen mitunter die Reprogrammierung zwischen den Generationen überstehen oder nach ihr gezielt neu gesetzt werden (Siklenka et al. 2015). So beeinträchtigt Nikotinkonsum die Fruchtbarkeit und die Histonmodifikation der Spermien bei männlichen Mäusen und Menschen (Hamad et al. 2014, Sobinoff 2014). Allerdings liegen auch in diesem Fall die Mechanismen der transgenerationellen Vererbung noch weitgehend im Dunkeln.

Sehr gut untersucht ist der Prozess der generationenüberschreitenden Vererbung des Histon-Codes allerdings bei den Modellorgansimen *Drosophila melanogaster* (Ciabrelli et al. 2017) und *Caenorhabditis elegans* (Klosin et al. 2017a, b) (Abb. 4). Bei *Drosophila* ließ sich zuletzt die epigenetisch per Histonmodifikation gesteuerte Augenfarbe im Experiment über mehrere Generationen stabil weitervererben. Jeder Augenfarbe ließ sich dabei ein gewisser Grad einer bestimmten epigenetischen Markierung zuordnen – einer dreifachen Methylierung des Histons 3 am Lysin 27 (*H3K27me3*) in der Nähe eines Gens, das ein Protein für die Pigmentierung der Augen kodiert. In diesen Experimenten kreuzten die Forscher ihre epigenetisch veränderten Fliegen schließlich mit natürlichen Artgenossen. Auch dort setzte sich die epigenetisch codierte Augenfarbe durch und vererbte sich weiter. Änderten sich jetzt jedoch die Umweltbedingungen, war es zum Beispiel besonders heiß, wandelten sich offenbar als Reaktion darauf gelegentlich die

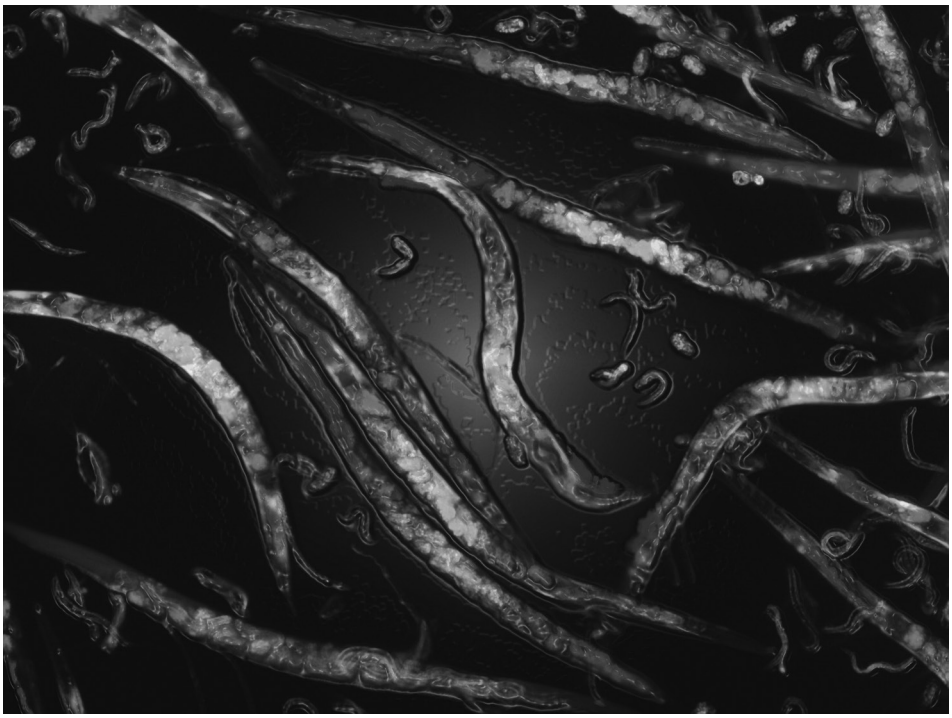

Abb. 4 Erwachsene Fadenwürmer mit heranwachsenden Jungtieren im Inneren. Dass diese Jungtiere leuchten, ist ein epigenetischer Effekt, der über die Keimbahn weitervererbt worden sein muss (Bildrechte: Adam Klosin, CRG; Klosin et al. 2017b).

Augen. Das würde gut erklären, warum auch in der Natur immer wieder scheinbar spontan Fruchtfliegen mit einer anderen Augenfarbe auftauchen, schreiben die Forscher (Ciabrelli et al. 2017).

Nicht nur die Autoren dieser Studie sind überzeugt, mit ihren Daten dem Beweis der Existenz einer transgenerationellen epigenetischen Vererbung bei Tieren deutlich näher gekommen zu sein. Die Fachzeitschrift *Nature Genetics*, die die Studie veröffentlichte, sieht es in ihrem Editorial ähnlich: Gemeinsam mit weiteren Studien mit anderen Modellorganismen aus der jüngsten Vergangenheit „trägt die Arbeit zur wachsenden Gewissheit bei, dass es eine generationenüberschreitende epigenetische Vererbung bei Tieren gibt" (Nature Genetics 2017).

Beim Fadenwurm *Caenorhabditis* gelang es sogar, die Vererbung einer im Histon-Code gespeicherten Anpassung an eine zeitweilig auf 25 Grad erhöhte Umgebungstemperatur über 14 Generationen hinweg zu verfolgen obgleich die Temperatur während des gesamten restlichen Experiments konstant bei 20 Grad gehalten wurde. Es spielte hierbei keine Rolle, ob die epigenetische Information über die männliche oder die weibliche Linie vererbt wurde. Außerdem wurde das Merkmal – obgleich zweifelsfrei nicht genetisch fixiert – nachweislich irgendwie im Erbgut der Zellen transportiert. Fehlte allerdings das Enzym, das für den

Aufbau der verantwortlichen epigenetischen Markierung sorgt, scheiterte die transgenerationelle Vererbung (Klosin et al. 2017a).

Pirrotta (2017) schließt angesichts dieser und anderer Daten nicht mehr aus, dass Tiere ihre Umweltanpassungen grundsätzlich auch über unbestimmt viele Generationen weitervererben können. Das wäre dann ein Phänomen, das man bisher nur von Pflanzen kennt (Cubas et al. 1999) und Tieren nicht wirklich zutraute. Zudem gibt es laut Pirrotta (2017) nun endlich erste Hinweise auf den Mechanismus der transgenerationellen Vererbung von Chromatinmodifikationen: „Die lokale Konzentration der Methylgruppen an einer epigenetischen Markierung verstärkt deren Selbstfortpflanzung." Es war demnach also bei den fast zeitgleich publizierten Experimenten mit *Drosophila* und *Caenorhabditis* gerade die experimentelle Selektion darauf, dass entweder ganz besonders viele oder ganz besonders wenige Methylgruppen an den Histonen nahe des jeweils relevanten Gens angelagert sind, die die Erblichkeit des Merkmals erleichterte.

Nichtkodierende RNA

Als drittes bedeutendes epigenetisches Schaltersystem produziert die Zelle verschiedene nichtkodierende RNAs, vor allem Mikro-RNAs (miRNAs), aber auch so genannte langkettige und zirkuläre nichtkodierende RNAs (lncRNAs und circRNAs) sowie kleine interferierende RNAs (*small interfering* RNAs; siRNAs). Zu deren Aufgaben gehört es, die Übersetzung der Erbinformation bestimmter, spiegelbildlich zu ihnen passender Gene in ein Protein zu behindern (Walter & Hümpel 2017). Das entsprechende Gen wird damit rückwirkend blockiert oder in seiner Aktivität gedämpft. Für die Entdeckung dieser RNA-Interferenz erhielten Andrew Fire und Craig Mello, beide USA, im Jahr 2006 den Nobelpreis für Physiologie / Medizin.

Doch nichtkodierende RNAs übernehmen noch weitere epigenetische Aufgaben. Da sie Sequenzen enthalten, die spiegelbildlich zu bestimmten kodierenden DNA-Abschnitten passen, benutzen Zellen sie offenbar auch als Boten, die epigenetische Enzyme gezielt an bestimmte, zu ihrem Code passende Stellen der DNA transportieren. Mit ihrer Hilfe kann die Zelle also entscheiden, welche ihrer Gene sie per DNA-Methylierung oder Veränderung des Histon-Codes epigenetisch aktivierbar oder inaktivierbar macht (Khraiwesh et al. 2010).

Auch im Bereich der nichtkodierenden RNAs wird bereits intensiv mit potenziellen neuen Pharmaka experimentiert: Zum einen schleusen Forscher künstliche Mikro-RNAs in Zellen ein, um gezielt die Übersetzung eines krank machenden Gens zu behindern. Zum anderen bekämpfen sie mit so genannten Anti-Mikro-RNAs gezielt körpereigene Mikro-RNAs, was wiederum die epigenetische Unterdrückung der Übersetzung eines Gens in ein Protein reduziert. Unter anderem

bei der Entwicklung und gesunden Arbeit des Gehirns scheinen nichtkodierende RNAs eine große Rolle zu spielen (O'Caroll & Schafer 2013). Beim Menschen kennt man mittlerweile deutlich mehr als 1000 Mikro-RNAs und es werden ständig neue entdeckt. Die systematische Analyse des Mikro-RNA-Gehalts von Zellen oder Geweben, beispielsweise aus leicht zugänglichen Blut- oder Urinproben wird zunehmend als potenzielles Diagnostikum und Biomarker diskutiert (Erbes et al. 2015). Das gilt übrigens in gleicher Weise für die beiden anderen wichtigen epigenomischen Betätigungsfelder, das DNA-Methylierungsmuster und den Histon-Code der Zellen.

Die Baupläne der Mikro-RNAs verstecken sich in den umfangreichen DNA-Abschnitten, die man früher für funktionslos hielt und deshalb als Müll-DNA (*Junk DNA*) bezeichnete. Diese Abschnitte machen beim Menschen etwa 98,5 Prozent des gesamten DNA-Codes aus. Heute weiß man, dass ein Großteil dieser Bereiche alles andere als Müll ist. Er ist zuständig für die Regulation der Gene (The ENCODE Project Consortium 2012). Auch bei den nichtkodierenden RNAs wird indes noch diskutiert, wie eine Zelle die Information, welche RNA produziert werden soll und welche nicht, an ihre Töchter weitergibt. Immerhin ist die Vererbung bereits von der Zelle produzierter RNAs ein leichtes: Sie sind in der Zellflüssigkeit enthalten und verteilen sich gleichmäßig auf die Tochterzellen. Dort könnten sie dann sogar als Wegweiser dienen, der den Tochterzellen zeigt, wo sie epigenetische Markierungen der Mutterzelle wieder herstellen sollen. Auf diesem Weg könnten Zellen auch Informationen darüber weitergeben, welche nichtkodierenden RNAs sie benötigen und welche nicht.

Transgenerationelle Vererbung von nichtkodierender RNA

Dass Keimzellen nichtkodierende RNAs produzieren, dass diese in der Zellflüssigkeit auch die Phase der Befruchtung überdauern und im Anschluss Einfluss auf die Genregulation nehmen können, ist unbestritten. Ähnliches gilt ja auch für Transkriptionsfaktoren. Spannender ist die Frage, woher ein neuer, gerade erst gezeugter Organismus weiß, welche nichtkodierenden RNAs er neu produzieren soll und welche nicht. Auch hier könnten vererbte RNAs aber auch Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle spielen (Rodgers et al. 2013, 2015, Gapp et al. 2014).

Nach neuen Erkenntnissen scheint jedenfalls gerade die Weitergabe von Mikro-RNAs und eventuell auch anderer nichtkodierender RNAs eine wichtige Rolle bei der gesamten transgenerationellen epigenetischen Vererbung zu spielen. So verändert bei Mäusen starker, toxischer Stress, dem ein Männchen entweder bereits in früher Kindheit oder aber im Zeitfenster wenige Wochen vor der Zeugung von Nachwuchs ausgesetzt wird, das Mikro-RNA-Muster seiner Spermien. Und diese Information reicht offenbar aus, um auch das Verhalten der völlig normal

aufwachsenden Folgegeneration epigenetisch so zu prägen, als sei diese selbst in früher Kindheit gestresst worden. Dabei genügt es sogar, in befruchtete Eizellen von niemals traumatisierten Eltern-Tieren lediglich die betroffenen 12 Mikro-RNAs zu injizieren (Gapp et al. 2014, Rodgers et al. 2015).

Perinatale Prägung

Veränderungen der epigenetischen Markierungen und des Gehalts an nichtkodierenden RNAs in den Zellen und Geweben sind nicht nur essenziell für eine gesunde Entwicklung, sie scheinen im ungünstigen Fall auch bei zahlreichen Krankheiten eine Rolle zu spielen. So fanden Forscher inzwischen bei vielen Krebsarten typische epigenetische Muster (Park et al. 2011), wobei nicht immer klar ist, inwieweit diese auf die spezifische Herkunft des Tumors, also auf seine Ursprungszelle, zurückzuführen sind oder ob sie tatsächlich „Antreiber" im Erkrankungsgeschehen sind. Zweifelsfrei finden sich aber auch bei psychischen Leiden wie Depressionen, Schizophrenie oder PTBS charakteristische Veränderungen von Epigenomen in Gehirnzellen und anderen Geweben (Lester et al. 2011, O'Dushlaine et al. 2015). Und auch das Risiko für Stoffwechselkrankheiten wie Adipositas oder Typ-2-Diabetes scheint zumindest teilweise mit systematischen Veränderungen der Epigenome in den beteiligten Zellen, etwa des Fettgewebes oder der Muskulatur, zusammenzuhängen (Barker 2007, Guénard et al. 2013, Plagemann 2014). Vor allem in zahlreichen Experimenten mit Nagetieren konnte die Bedeutung epigenetischer Veränderungen für das Erkrankungsrisiko sowie die Ausbildung anderer komplexer Merkmale schon vielfach eindrucksvoll belegt werden (Plagemann 2012).

Frühkindliche und vorgeburtliche Prägung

Zudem häufen sich die Hinweise, dass viele wichtige epigenetische Marker bereits in empfindlichen Prägephasen während der Organentwicklung gesetzt werden – also vor allem im Laufe der Schwangerschaft und in den ersten Jahren des Lebens bis zur Pubertät (Plagemann 2012, 2014, Spork 2017). Dadurch können der Lebensstil der werdenden Eltern sowie das psychosoziale Klima und die Ernährung während der Kindheit entscheidend zur Krankheitsanfälligkeit im gesamten späteren Leben beitragen. Beispielsweise scheint es, dass ein frühkindliches Trauma oder soziale Vernachlässigung bei Menschen eine bleibende Umprogrammierung von Gehirnzellen auslösen und sie dadurch Jahrzehnte später anfällig für Depressionen oder antisoziales Verhalten machen kann (Meaney 2010, Radtke et al. 2011, Kumsta et al. 2016). Oder eine Überernährung im

Mutterleib kann Stoffwechselzellen so verändern, dass Menschen im Alter eher als andere zu Typ-2-Diabetes, Fettsucht oder Herz-Kreislauf-Krankheiten neigen (Guénard et al. 2013).

„Körper und Geist reagieren bei verschiedenen Menschen unterschiedlich stark auf außergewöhnliche Belastungen. Das wird zu etwa 70 Prozent in den Monaten um die Geburt festgelegt", sagt der Biopsychologe Dirk Hellhammer (Spork 2009). Er fand mit Kollegen heraus, dass Studenten dann eine überempfindliche Stressachse haben und bereits im Studentenalter erste Anzeichen einer Insulinresistenz zeigen, wenn ihre Mütter während der Schwangerschaft besonders starkem toxischem Stress ausgesetzt waren (Entringer et al. 2008). Später ergab eine Nachanalyse der gleichen Proben, dass sogar die Telomeren der betroffenen Probanden verkürzt waren, sie also wahrscheinlich schon zu diesem Zeitpunkt eine verringerte Lebenserwartung hatten (Entringer et al. 2011, 2013). Hellhammer folgert aus diesen und vielen anderen Beobachtungen: „Da Stressresistenz und Lebenserwartung wesentlich in vor- und nachgeburtlichen Phasen geprägt werden, können Eltern und Gesellschaft den heute so rasant ansteigenden stressbezogenen Gesundheitsstörungen gerade in dieser Zeit besonders wirksam vorbeugen" (Spork 2011). Diese Aussage ist vor allem bemerkenswert, da zu den so genannten Stresskrankheiten die meisten wichtigen Volkskrankheiten zählen, also neben nahezu jeder psychischen Erkrankung auch Typ-2-Diabetes, Fettsucht, Herz-Kreislauf-Krankheiten und zu einem gewissen Anteil Krebs.

Prägung des Stoffwechsels

So könnten Epigenetik und Perinatale Programmierung auch eine neue Erklärung des Besorgnis erregenden Phänomens liefern, dass die Bürger der westlichen Welt schon seit einigen Jahrzehnten immer dicker werden und häufiger an Typ-2-Diabetes erkranken. Eine Meta-Analyse, die 66 Studien aus 26 Ländern auswertete und Daten von gut 640.000 Menschen zusammenfasste, fand einen linearen Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem späteren Übergewichtsrisiko. Wer mit hohem Gewicht von mehr als 4.000 Gramm geboren wird, hat gegenüber normalgewichtigen Neugeborenen ein verdoppeltes Risiko, später zu viel zu wiegen (Schellong et al. 2012).

Randy Jirtle, Epigenetiker und Toxikologe, sagt angesichts der neuen Erkenntnisse über vorgeburtliche und frühkindliche Prägung: „Die meisten Krankheiten entstehen nicht erst im Erwachsenenalter. Ihr Ursprung liegt oft bereits in den frühen Entwicklungsstadien direkt nach der Befruchtung" (Spork 2009). Dass der krank machende Effekt dieser Weichenstellungen mitunter ein bis sechs Jahrzehnte auf sich warten lasse, könne kein biologisches System so gut erklären wie die Epigenetik. Andreas Plagemann, Leiter der Abteilung für experimentelle

Geburtsmedizin an der Charité, Berlin, begreift das Leben deshalb auch als „Ontogenese bis ins Alter“, wobei der perinatalen Phase eine besondere Bedeutung beizumessen sei: „Wie wurde ich zu der Person, die ich bin? Maßgeblich durch die natürlichen und sozialen Umwelt- und Entwicklungsbedingungen, unter denen ich als Individuum schon im Mutterleib und in den ersten Lebenswochen heranwuchs“ (Plagemann 2014).

In bemerkenswerten Experimenten beeinflussten Waterland & Jirtle (2003) Gesundheit und Aussehen genetisch gleicher, aber von unterschiedlichen Müttern ausgetragener so genannter *Yellow-Agouti*-Mäuse allein dadurch, was ihre Mütter während der Schwangerschaft zu fressen bekamen: Enthielt die Nahrung spezielle Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel, machten epigenetische Enzyme das *Yellow-Agouti*-Gen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit inaktivierbar und besonders viele der Jungen wurden schlank, gesund und braun. Mangelte es an diesen Zusätzen (Folsäure, Cholin, Vitamin B-12, Betain, Methionin, Zink oder in anderen Studien Genistein), die teils als Lieferanten von Methylgruppen, teils als Bestandteile wichtiger Enzyme und Ko-Enzyme, teils als hormonähnliche Stoffe die epigenetische Maschinerie unterstützen, kam der typische *Yellow-Agouti*-Phänotyp häufiger zum Durchbruch. Die Tiere wurden fett, krankheitsanfällig und gelb (Abb. 5).

Nach neueren Tierversuchen kann man mit den gleichen Nahrungszusätzen auch die negativen Effekte einer ungesunden vorgeburtlichen Programmierung auf den Nachwuchs dämpfen. Ähnlich wie Menschen werden auch Mäuse, deren trächtige Mütter einer hochkalorischen und fettreichen Ernährung ausgesetzt

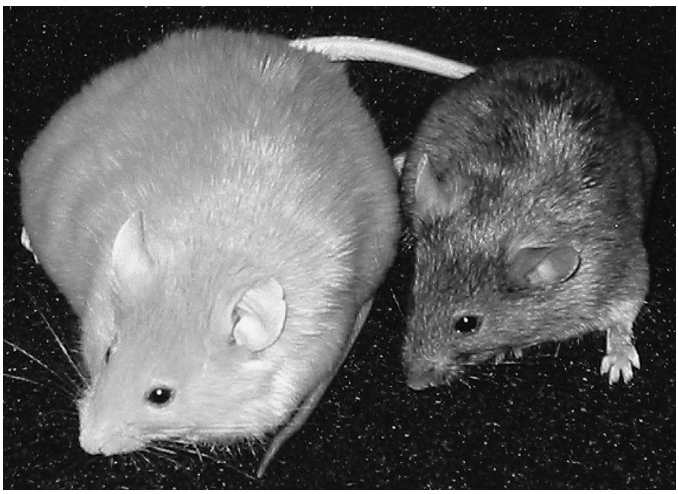

Abb. 5 Diese genetisch identischen Mäuse besitzen das *Yellow Agouti*-Gen, das für eine gelbe Fellfarbe, Übergewicht und eine erhöhte Krankheitsanfälligkeit verantwortlich ist. Die Mütter bekamen während der Schwangerschaft jedoch unterschiedliche Nahrung. (Bild: Randy Jirtle, Durham, USA)

sind, später selbst eher übergewichtig und diabetisch. Die Zugabe von Folsäure, Cholin, Vitamin B-12, Betain, Methionin und Zink in das Futter der trächtigen Mütter hilft ihnen jedoch, diese negativen Folgen teilweise zu kompensieren (Carlin et al. 2013). Umgekehrt stellte sich aber auch heraus, dass selbst Mäuse, die aufgrund einer genetischen Anomalie für gewöhnlich nicht übergewichtig werden können, dann zu Übergewicht neigen, wenn ihre Mütter während der Trächtigkeit überernährt worden waren (Kruse et al. 2016).

Guènard et al. (2013) konnten sogar zeigen, dass sich die Epigenome in Blutzellen bei Geschwistern an fast 6.000 Genen voneinander unterscheiden, je nachdem ob ihre Mutter adipös war und sich während der Schwangerschaft überernährt hatte oder ob sie in Folge einer Magenbypass-Operation normale Mengen an Nahrung zu sich genommen hatte. Nachweislich war von dieser Umprogrammierung auch die Regulation solcher Gene betroffen, die eine Rolle bei Erkrankungen von Stoffwechsel und Herz-Kreislauf-System spielen. Dass Geschwister in einer solchen Situation tatsächlich ein unterschiedliches Krankheitsrisiko haben, ist schon länger bekannt.

Prägung der Stressregulation

Es ist nahe liegend, dass die Perinatale Prägung nicht nur den Stoffwechsel des Körpers dauerhaft verändern kann sondern auch den Stoffwechsel des Gehirns. Aufgrund von frühen seelischen Erfahrungen – Stress, Geborgenheit, Bindung, Zuwendung, Traumatisierung – erworbene epigenetische Markierungen in den Zellen des Gehirns sollten also zumindest in der Theorie das Risiko beeinflussen, später im Leben eine psychische Krankheit zu entwickeln oder nicht. Dämpfen die epigenetischen Schalter beispielsweise die Aktivierbarkeit von Genen, deren Einsatz uns resilienter macht, erhöht das unser Erkrankungsrisiko. Den gleichen Effekt sollte es haben, wenn epigenetische Markierungen solche Gene auf aktivierbar schalten, deren Einsatz das Krankheitsrisiko tendenziell erhöhen.

Und tatsächlich kann bei Mäusen frühkindlicher toxischer Stress – in diesem Fall ausgelöst durch eine wiederholte mehrstündige Trennung von der Mutter in den ersten Tagen nach der Geburt – die Epigenome bestimmter Hirnzellen und damit die Neigung der Tiere zu depressionsähnlichem Verhalten nachhaltig prägen (Murgatroyd et al. 2009, Franklin et al. 2010). Bei den traumatisierten Tieren ist wegen einer epigenetisch programmierten Überproduktion von Vasopressin die Stressachse enthemmt und überempfindlich geworden. Sie verhalten sich bis ins hohe Mäusealter ähnlich wie Menschen mit einer Neigung zu Depressionen.

Weaver et al. (2004) fanden das bis heute bekannteste und eindrucksvollste Beispiel für die erstaunliche Kraft der frühkindlichen Prägung der Persönlichkeit: Manche Ratten werden in den besonders wichtigen ersten acht Tagen nach der

Geburt nur schlecht oder gar nicht umsorgt. Ihre Mütter sind so genannte *non-licking rats*, das heißt, sie zeigen nicht das artspezifische, besonders ausgeprägte *licking and grooming*-Verhalten (Leck- und Fellpflege-Verhalten). Als Folge ist vermutlich der Stresshormonspiegel beim Nachwuchs in den Tagen nach der Geburt besonders hoch, was wiederum verhindert, dass die DNA im Bereich des Glukokortikoid-Rezeptor-Gens im gewöhnlichen Umfang demethyliert wird. Als Folge dieser dauerhaften epigenetischen Anpassung bilden die anfänglich vernachlässigten Tiere zeitlebens auffallend wenige Glukokortikoid-Rezeptoren in einer bestimmten Region des Gehirns, dem Hippocampus.

Das Resultat passt hervorragend zu dem Befund des überempfindlichen Vasopressinsystems bei frühkindlich traumatisierten Mäusen. Denn auch die epigenetische Veränderung im Gehirn der Ratten sorgt für eine übersteigert aktive Stressachse: Da es den Tieren an Stresshormonrezeptoren im Hippocampus fehlt, reagieren sie unempfindlicher auf erhöhte Cortisol-Werte und bauen das Stresshormon verzögert ab. Die betroffenen Tiere sind besonders aggressiv, reizbar und ängstlich (Weaver et al. 2004). Außerdem werden sie später selbst besonders oft zu *non-licking rats*, also zu Tieren, die sich um ihren Nachwuchs nicht in der arttypischen intensiven Form kümmern. Immerhin lassen sich die Effekte durch die Übergabe der Jungtiere an besonders fürsorgliche Ersatzmütter oder den häufigen Aufenthalt in einer „angereicherten Umwelt" mit vielen gleichaltrigen Artgenossen sowie einem großen Spielangebot deutlich lindern. Den gleichen Effekt kann die Gabe epigenetisch aktiver Medikamente haben.

Mehrere später durchgeführte Studien ergaben mittlerweile, dass die Grundaussage der Resultate mit den *non-licking rats* und ihren Kindern – frühkindlicher Stress verändert die epigenetische Prägung des Stressregulationssystems – auf den Menschen übertragbar sind: Im Gehirn von Suizidopfern, die in früher Kindheit misshandelt worden waren, fanden sich in einer methodisch allerdings häufig kritisierten Studie ebenfalls epigenetische Veränderungen, die die Aktivierbarkeit des Glukokortikoid-Rezeptor-Gens einschränken (McGowan 2009). Ins Bild passt allerdings das Resultat einer weiteren Studie: Bei Erwachsenen, die in ihrer Kindheit traumatisiert oder vernachlässigt worden waren, ist das Gen des Glukokortikoid-Rezeptors in Blutzellen besonders stark methyliert. Gleichzeitig reagieren diese Menschen in Stresstests besonders empfindlich (Tyrka et al. 2012). Vergleichbare Resultate lieferten Untersuchungen von Radtke et al. (2011), nur dass in diesem Fall die Mutter während ihrer Schwangerschaft extremer Gewalt ausgesetzt war und nicht etwa das Kind nach der Geburt.

Interessant sind in diesem Zusammenhang auch Studien, die eine Beziehung zwischen dem Aufwachsen von Kindern in besonders armen Verhältnissen (Swartz et al. 2017) oder in Kinderheimen mit extrem schlechten Bedingungen (Kumsta et al. 2016) und systematischen epigenetischen Veränderungen des Stressregulationssystems zeigen. In beiden Studien stieg infolgedessen auch

das Risiko für psychische Krankheiten und andere psychische Auffälligkeiten. Traumatische Erlebnisse während der frühen Kindheit können sich sogar auf das Immunsystem auswirken. Kinder, die zeitlebens in stabilen Verhältnissen aufgewachsen sind, haben gegenüber gleichaltrigen, die einen Teil ihrer frühesten Kindheit im Heim verbrachten oder wiederholt körperlicher Gewalt ausgesetzt waren, signifikant weniger Antikörper gegen Herpes-Simplex-Viren im Blut, obwohl auch sie schon lange in geregelten Verhältnissen leben (Shirtcliff et al. 2009). Ein erhöhter Antikörpergehalt gegen dieses Virus gilt als Indikator einer insgesamt geschwächten Krankheitsabwehr.

Ein weiteres Experiment liefert Indizien, dass eine epigenetische Prägung des Angstzentrums im Gehirn, also der Mandelkerne (Amygdalae), an der Entstehung von Persönlichkeitsstörungen wie ADHS, Autismus oder Schizophrenie beteiligt sein könnte (Kigar et al. 2015). Hemmt man in den Amygdalae bei Ratten direkt nach der Geburt die Produktion eines Proteins, das Zellen für die epigenetisch wichtige Demethylierung der DNA benötigen, zeigen die Tiere im Alter von drei Wochen – was bei Menschen etwa dem Alter von Jugendlichen entspräche – ein besonders ausgeprägtes rohes und rabaukiges Spielverhalten, das durchaus mit ADHS bei Menschen vergleichbar ist. Gleichzeitig sind einige Gene weniger aktiv als gewöhnlich, von denen man weiß, dass ihre Fehlregulation bei Persönlichkeitsstörungen eine Rolle spielt. Vor allem aber ist das Gen für jenen Rezeptor (*Adra2a*) ungewöhnlich stark methyliert, an den das ADHS-Medikament Ritalin® bindet. Den betroffenen Tieren fehlt also aufgrund einer epigenetischen Besonderheit eine Art Bremse für übertriebenes Spielverhalten und sie neigen deshalb zu einer besonders ungezügeltem Persönlichkeit.

Epigenetiker entdeckten sogar, dass systematische Unterschiede der DNA-Methylierung an einem für die Reifung des Gehirns wichtigen Gen (*HES1*), die in Zellen aus der Nabelschnur – also zum Zeitpunkt der Geburt – ermittelt wurden, eine Prognose über den Intelligenzquotienten von 175 vierjährigen sowie die Gedächtnisleistung von 200 siebenjährigen Briten erlaubt. Zudem ließen sich Beziehungen zum Verhalten und der schulischen Leistung von 108 Kindern aus Singapur herstellen.

Die Forscher folgern daraus, dass schon vorgeburtliche Prozesse die Epigenome von Kindern beeinflussen, was wiederum unabhängig vom Kulturkreis Konsequenzen für spätere neurokognitive Fähigkeiten und das Verhalten der Kinder habe (Lillycrop et al. 2015).

Eine neue Biologie der Vererbung

Bei Pflanzen, die eine deutlich schwächere Trennung zwischen Keimbahn und somatischer Bahn haben als Tiere, ist die Existenz der transgenerationellen epigenetischen Vererbung mittlerweile unumstritten (Cubas et al. 1999; Abb. 6).

Abb. 6 Weil bei manchen Vertretern des Echten Leinkrauts (*Linaria vulgaris*) ein Gen durch angelagerte Methylgruppen stumm geschaltet ist, verlieren die Blüten ihre für Lippenblütler typische Form. Diese epigenetische Mutation wird an die Nachkommen vererbt. Rechts eine epimutierte, links eine normale Blüte. (Bild: Enrico Coen, Norwich, Großbritannien)

Auch bei Insekten und Nematoden scheinen die Hinweise eindeutig (Klosin et al. 2017a, Ciabrelli et al. 2017). Selbst bei Säugetieren nimmt die Zahl der Zweifler allmählich ab. Eva Jablonka, Genetikerin und Philosophin aus Tel Aviv, sagt denn auch: „Epigenetische Vererbung findet überall statt" (derstandard.at 2016).

Epigenetiker finden also tatsächlich überall, wo sie nur danach suchen, schlüssige Hinweise darauf, dass auch epigenetisch gespeicherte Umweltanpassungen über die Keimbahn vererbt werden. Betroffen sind nicht nur eine Reihe von Merkmalen – von der Stressregulation über Folgen von Vergiftungen, Sucht oder Überhitzung bis zu Fehlernährung – sondern auch die verschiedensten Tierarten (Jablonka & Lamb 2017, Spork 2017). Eine letzte Wissenslücke schlossen Huypens et al. (2016): Bis dahin wurden nahezu alle Experimente zur transgenerationellen epigenetischen Vererbung bei Säugetieren mit männlichen Tieren durchgeführt, um den Einfluss der perinatalen Prägung auszuschließen. Huypens et al. lösten hingegen auch bei weiblichen Mäusen einen durch Fehlernährung erworbenen Diabetes aus. Anschließend zeugten sie deren Nachkommen per künstlicher Befruchtung und ließen ihn von gesunden Leihmüttern austragen. Obwohl die Informationen über die Fehlernährung also nur über die Keimzellen vermittelt werden konnten, hatten auch in diesem Experiment die Nachkommen ein erhöhtes Risiko für Übergewicht und Diabetes.

Die transgenerationelle Epigenetik ist – egal ob über die mütterliche oder väterliche Linie vermittelt – allerdings nicht der einzige Weg, auf dem Organismen Umweltanpassungen biologisch vererben. Vor allem Säugetiere geben Umweltanpassungen auch auf intergenerationellem Weg weiter, indem sie in der perinatalen Phase auf und durch die Umwelt und den Lebensstil ihrer Eltern neu molekularbiologisch geprägt werden. Dieser Vorgang der perinatalen Programmierung ist schon lange bekannt und seine Existenz zweifelsfrei belegt. Angesichts all dieser Erkenntnisse besteht ein dringender Bedarf, das Konzept von der biologischen Vererbung ausschließlich über die Neukombination der mütterlichen und väterlichen Sequenzen der Nukleotidbasen der DNA zu überdenken. Wir benötigen eine neue Biologie der Vererbung.

Literaturverzeichnis

Allis, C.D., Caparros, M.-L., Jenuwein, T., Reinberg, D. (eds.) (2015): Epigenetics, second edition. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Allis, C.D. & Jenuwein, T. (2016): The molecular hallmarks of epigenetic control. Nature Reviews Genetics 17: 487–500.

Anway, M.D., et al. (2005): Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. Science 308: 1466–1469.

Barker, D.J. (2007): The origins of the developmental origins theory. Journal of Internal Medicine 261: 412–417.

Barrot, M., Wallace, D.L., Bolaños, C.A., Graham, D.L., Perrotti, L.I., Neve, R.L., Chambliss, H., Yin, J.C., Nestler, E.J. (2005): Regulation of anxiety and initiation of sexual behaviour by CREB in the nucleus accumbens. PNAS 102: 8357–8362.

Bjornsson, H.T., Sigurdsson, M.I., Fallin, M.D., Irizarry, R.A., Aspelund, T., Cui, H., Yu, W., Rongione, M.A., et al. (2008): Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering. JAMA 299 2877–2883.

Bohacek, J., Mansuy, I.M. (2013): Epigenetic Inheritance of Disease and Disease Risk. Neuropsychopharmacology Reviews 38: 220–236.

Bohacek, J., Farinelli, M., Mirante, O., Steiner, G., Gapp, K., Coiret, G., Ebeling, M., Durán-Pacheco, G., Iniguez, A.L., Manuella, F., Moreau, J.L., Mansuy, I.M. (2015): Pathological brain plasticity and cognition in the offspring of males subjected to postnatal traumatic stress. Molecular Psychiatry 20: 621–31.

Carlin, J.L., George, R., Reyes, T.M. (2013): Methyl donor supplementation blocks the adverse effects of maternal high fat diet on offspring physiology. PLOS One 8: e63549.

Ciabrelli, F., Comoglio, F., Fellous, S., Boney, B., Ninova, M., Szabo, Q., Xuéreb, A., Klopp, C., Aravin, A., Paro, R., Bantignies, F., Cavalli, G. (2017): Stable Polycomb-dependent transgenerational inheritance of chromatin states in *Drosophila*. Nature Genetics 49: 876–886.

Cubas, P., Vincent, C., Coen, E. (1999): An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry. Nature 401: 157.

derstandard.at/2000017221125/Evolutionsbiologin-Epigenetische-Vererbung-findet-ueberall-statt (2015); Zugriff 1.11.2017.

Dias, B.G., Ressler, K.J. (2014): Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. Nature Neuroscience 17: 89–96.

Donkin, I., Versteyhe, S., Ingerslev, L.R., Qian, K., Mechta, M., Nordkap, L., Mortensen, B., Appel, E.V., et al. (2016): Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. Cell Metabolism 23: 369–378.

Entringer, S., Wüst, S., Kumsta, R., Layes, I.M., Nelson, E.L., Hellhammer, D.H., Wadhwa, P.D. (2008): Prenatal psychosocial stress exposure is associated with insuline resistance in young adults. American Journal of Obstetrics and Gynecology 199: e1–e7.

Entringer, S., Epel, E.S., Kumsta, R., Lin, J., Hellhammer, D.H., Blackburn, E.H., Wüst, S., Wadhwa, P.D. (2011): Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. PNAS 108: E513–E518.

Entringer, S., Epel, E.S., Lin, J., Buss, C., Shahbaba, B., Blackburn, E.H., Simhan, H.N., Wadhwa, P.D. (2013): Maternal psychosocial stress during pregnancy is associated with newborn leukocyte telomere length. American Journal of Obstetrics and Gynecology 208: e1–7.

Erbes, T., Hirschfeld, M., Rücker, G., Jaeger, M., Boas, J., Iborra, S., Mayer, S., Gitsch, G., Stickeler, E. (2015): Feasibility of urinary microRNA detection in breast cancer patients and its potential as an innovative non-invasive biomarker. BMC Cancer 15: 193.

Fenaux, P., Mufti, G.J., Hellstrom-Lindberg, E., Santini, V., Finelli, C., Giagounidis, A., Schoch, R., Gattermann, N., et al. (2009): Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 10: 223–232.

Franklin, T.B., Russig, H., Weiss, I.C., Gräff, J., Linder, N., Michalon, A., Vizi, S. Mansuy, I.M. (2010): Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. Biological Psychiatry 68: 408–415.

Gapp, K., Jawaid, A., Sarkies, P., Bohacek, J., Pelczar, P., Prados, J., Farinelli, L., Miska, E., Mansuy, I.M. (2014a): Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. Nature Neuroscience 17: 667–669.

Gapp, K., Soldado-Magraner, S., Alvarez-Sánchez, M., Bohacek, J., Vernaz, G., Shu, H., Franklin,

T.B., Wolfer, D., Mansuy, I.M. (2014b): Early life stress in fathers improves behavioural flexibility in their offspring. Nature Communications 5: 10.1038/ncomms6466.

Gapp, K., Bohacek, J., Grossmann, J., Brunner, A.M., Manuella, F., Nanni, P., Mansuy, I.M. (2016): Potential of environmental enrichment to prevent transgenerational effects of paternal trauma. Neuropsychopharmacology 41: 2749–2758.

Gordon, L., Joo, J.E., Powell, J.E., Ollikainen, M., Novakovic, B. Li, X., Andronikos, R., Cruickshank, M.N., et al. (2012): Neonatal DNA methylation profile in human twins is specified by a complex interplay between intrauterine environmental and genetic factors, subject to tissuespecific influence. Genome Research 22: 1395–1406.

Guénard, F., Deshaies, Y., Cianflone, K., Kral, J.G., Marceau, P., Vohl, M.C. (2013): Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery. PNAS 110: 11439–11444.

Hamad, M.F., Shelko, N., Kartarius, S., Montenarh, M., Hammadeh, M.E. (2014): Impact of cigarette smoking in histone (H2B) to protamine ratio in human spermatozoa and its relation to sperm parameters. Andrology 2: 666–677.

Heyn, H., Li, N., Ferreira, H.J., Moran, S., Pisano, D.G., Gomez, A., Diez, J., Sanchez-Mut, J.V, et al. (2012): Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. PNAS 109: 10522–10527.

Hinney, A. & Volckmar, A.-L. (2014): Genetik und Epigenetik der Adipositas. In: Report Versorgungsforschung 9: Prävention, Hg. R. Henke, P.C. Scriba & F. Zepp, Deutscher Ärzteverlag, Köln.

Horvath, S. (2013): DNA methylation age of human tissues and cell types, Genome Biology 14: R115.

Huypens, P., Sass, S., Wu, M., Dyckhoff, D., Tschöp, M., Theis, F., Marschall, S., Hrabě de Angelis, M., Beckers, J. (2016): Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. Nature Genetics 488: 497–499.

Jablonka, E. & Lamb, M.J. (2017): Evolution in vier Dimensionen. Stuttgart: Hirzel.

Jacob, Y., Bergamin, E., Donoghue, M.T., Mongeon, V., LeBlanc, C., Voigt, P., Underwood, C.J., Brunzelle, J.S., Michaels, S.D., Reinberg, D., Couture, J.F., Martienssen, R.A. (2014): Selective methylation of histone H3 variant H3.1 regulates heterochromatin replication. Science 343: 1249–1253.

Jenuwein, T. (2013): www.mpg.de/8236663/Jahresbericht_2013_Forschungsausblick.pdf.

Khraiwesh, B., Arif, M.A., Seumel, G.I., Ossowski, S., Weigel, D., Reski, R., Frank, W. (2010): Transcriptional control of gene expression by microRNAs. Cell 140: 111–122.

Kigar, S.L., Chang, L., Auger, A.P. (2015): Gadd45b is an epigenetic regulator of juvenile social behavior and alters local pro-inflammatory cytokine production in the rodent amygdala. Brain, Behavior, and Immunity: 46: 60–69.

Klosin, A., Casas, E., Hidalgo-Carcedo, C., Vavouri, T., Lehner, B. (2017a): Transgenerational transmission of environmental information in *C. elegans*. Science 356: 320–323.

Klosin, A., Reis, K., Hidalgo-Carcedo, C., Casas, E., Vavouri, T., Lehner, B. (2017b): Impaired DNA replication derepresses chromatin and generates a transgenerationally inherited epigenetic memory. Science Advances 3:e1701143.

Köllinger, P., Bertram, L. & Wagner, G.G. (2016): Die Glücklichen und die Gene. www.faz.net/aktuell/wissen/leben-gene/gene-und-lebenszufriedenheit-haengen-zusammen-14211916.html; Zugriff 1.11.2017.

Kruse, M., Keyhani-Nejad, F., Isken, F., Nitz, B., Kretschmer, A., Reischl, E., de las Heras Gala, T., Osterhoff, M.A., Grallert, H., Pfeiffer, A.F. (2016): A high fat diet during mouse pregnancy and lactation targets GIP-regulated metabolic pathways in adult male offspring. Diabetes 65: 574–584.

Kumsta, R., Marzi, S.J., Viana, J., Dempster, A.L., Crawford, B.., Rutter, M., Mill, J., Sonuga-Barke, E.J. (2016): Severe psychosocial deprivation in early childhood is associated with increased DNA methylation across a region spanning the transcription start site of CYP2E1. Translational Psychiatry 6: e830.

Le, Q., Yan, B., Yu, X., Li, Y., Song, H., Zhu, H., Hou, W., Ma, D., Wu, F., Zhou, Y., Ma, L. (2017): Drug-seeking motivation level in male rats determines offspring susceptibility or resistance to cocaine-seeking behaviour. Nature Communications: 10.1038/ncomms15527.

Lester, B.M., Tronick, E., Nestler, E., Abel, T., Kosofsky, B., Kusawa, C.W., Marsit, C.J., Maze, I., Meaney, M.J., et al. (2011): Behavioral Epigenetics. Annals of the New York Academy of Science 1226: 14–33.

Lillycrop, K.A., Costello, P.M., Teh, A.L., Murray, R.J., Clarke-Harris, R., Barton, S.J., Garratt, E.S., Ngo, S., et al. (2015): Association between perinatal methylation of the neuronal differ-

entiation regulator HES1 and later childhood neurocognitive function and behaviour. Int. J. of Epidemiology 44:1263–1276.

Lyko, F., Foret, S., Kucharski, R., Wolf, S., Falckenhayn, C., Maleszka, R. (2010): The Honey Bee epigenomes: Differential methylation of brain DNA in queens and workers. PLoS Biology 8: doi: 10.1371/journal.pbio.1000506.

Masri, S. & Sassone-Corsi, P. (2010): Plasticity and specifity of the circadian epigenome. Nature Neuroscience 11: 1324–1329.

McGowan, P.O., Sasaki, A., D'Alessio A.C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G., Meaney, M.J. (2009): Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. Nat. Neurosc. 12: 342–348.

Meaney, M.J. (2010): Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions. Child development 81: 41–79.

Murgatroyd, C., Patchev, A.F., Wu, Y., Micale, V., Bockmühl, Y., Fischer, D., Holsboer, F., Wotjak, C.T., Almeida, O.F., Spengler, D. (2009): Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. Nature Neuroscience 12: 1559–1566.

Nature Genetics (2017): Editorial Bd. 49.

Ng, S.-F., Lin, R.C., Laybutt, D.R., Barres, R., Owens, J.A., Morris, M.J. (2010): Chronic high-fat diet in fathers programs b-cell dysfunction in female rat offspring. Nature 467: 963–966.

O'Carroll, D. & Schaefer, A. (2013): General Principals of miRNA Biogenesis and Regulation in the Brain. Neuropsychopharmacology Reviews 38: 39–54.

O'Dushlaine, C., Rossin, L., Lee, P.H., Duncan, L., Parikshak, M.N., Newhouse, S., Ripke, S., Neale, B.M., et al. (The Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium) (2015): Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. Nature Neuroscience 18: 199–209.

Okbay, A., Baselmanns, B.M., De Neve, J.E., Turley, P., Nivard, M.G., Fontana, M.A., Meddens, S.F., Linnér, R.K., et al. (2016): Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analysis. Nature Genetics 48: 624–633.

Park, Y.J., Claus, R., Weichenhan, D., Plass, C. (2010): Genome-wide epigenetic modifications in cancer. Prog. Drug Res. 67: 25–49.

Pirrotta, V. (2017): Of giraffes` necks and the inheritance of chromatin states. Nature Genetics 49: 821–823.

Plagemann, A. (ed.) (2012): Perinatal Programming: the state of the art. Berlin / Boston: Walter de Gruyter.

Plagemann, A. (2014): Perinatale Programmierung, neuro-endokrine Epigenomik und präventive Medizin – Das Konzept der Vegetativen Prägung. Nova Acta Leopoldina NF 120: 197–225.

Poulsen, P., Esteller, M., Vaag, A., Fraga, M.F. (2007): The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases. Pediatr. Res. 61: 38R–42R.

Radford, E.J., Ito, M., Shi, H., Corish, J.A., Yamazawa, K., Isganaitis, E., Seisenberger, S., Hore, T.A., et al. (2014): In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. Science 345: 1255903.

Radtke, K.M., Ruf, M., Gunter, H.M., Dohrmann, K., Schauer, M., Meyer, A., Elbert, T. (2011): Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promotor of the glucocorticoid receptor. Translational Psychiatry 1: e21.

Rodgers, A.B., Morgan, C.P., Bronson, S.L., Revello, S., Bale, T.L. (2013): Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress regulation. The Journal of Neuroscience 33: 9003–9012.

Rodgers, A.B., Morgan, C.P., Leu, N.A., Bale, T.L. (2015): Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress. PNAS 112: 13699–13704.

Schellong, K., Schulz, S., Harder, T., Plagemann, A. (2012): Birth weight and long-term overweight risk: Systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. PLoS One 7: e47776.

Shirtcliff, E.A., Coe, C.L., Pollak, S.D. (2009): Early childhood stress is associated with elevated antibody levels to herpes simplex virus type 1. PNAS 106: 2963–2967.

Siklenka, K., Erkek, S., Godmann, M., Lambrot, R., McGraw, S., Lafleur, C., Cohen, T., Xia, J., et al. (2015): Disruption of histone methylation in developing sperm impairs offspring health transgenerationally. Science 350: aab2006.

Sobinoff, A.P., Sutherland, J.M., Beckett, E.L., Stanger, S.J., Johnson, R., Jarnicki, A.G., McCluskey, A., St. John, J.C., Hansbro, P.M. McLaughlin, E.A. (2014): Damaging legacy: maternal cigarette smoking has long-term consequences for male offspring fertility. Human Reproduction 12: 2719–2735.

Spork, P. (2009): Der zweite Code. Reinbek: Rowohlt.

Spork, P. (2011): Das Leben ist nicht fair. Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung 39: 61.

Spork, P. (2017): Gesundheit ist kein Zufall. München: Deutsche Verlags-Anstalt.

Swartz, J.R., Hariri, A.R., Williamson, D.E. (2017): An epigenetic mechanism links socioeconomic status to changes in depression-related brain function in high-risk adolescents. Molecular Psychiatry 22: 209–214.

Tang, W.W.C., Dietmann, S., Irie, N., Leitch, H.G., Floros, V.I., Bradshaw, C.R., Hackett, J.A., Chinnery, P.F., Surani, M.A. (2015): A Unique Gene Regulatory Network Resets the Human Germline Epigenome for Development. Cell 161: 1453–1467.

The ENCODE Project Consortium (2012): An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. Nature 489: 57–74.

Tyrka, A.R., Price, L.H., Marsit, C., Walters, O.C., Carpenter, L.L. (2012): Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. PLoS One 7: e30148.

Waddington, C.H. (1942): The Epigenotype. Endeavour 1942: 18–20

Walter, J. & Hümpel, A. (eds.) (2017): Epigenetik. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos: Baden-Baden.

Waterland, R.A. & Jirtle, R.L. (2003): Transposable elements: Targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. Molecul. Cellul. Biol. 23: 5293–5300.

Weaver, I.C.G., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Secki, J.R., Dymov, S., Szyf, M., Meaney, M.J. (2004): Epigenetic programming by maternal behavior. Nature Neuroscience 7: 847–855.

Weyrich, A., Lenz, D., Jeschek, M., Chung, T.H., Rübensam, K., Göritz, F., Jewgenow, K., Fickel, J. (2016): Paternal intergenerational epigenetic response to heat exposure in male Wild guinea pigs. Molecular Ecology 25: 1729–1740.

Wossidlo, M., Arand, J., Sebastiano, V., Lepikhov, K., Bolani, M., Reinhardt, R., Schöler, H., Walter, J. (2010): Dynamic link of DNA demethylation, DNA strand breaks and repair in mouse zygotes. The EMBO Journal 29: 1877–1888.

Ziller, M.Z., Gu, H., Müller, F., Donaghey, J., Tsai, L.T., Kohlbacher, O., De Jager, P.L., Rosen, E.D., Bennett, D.A., Bernstein, B.E., Gnirke, A., Meissner, A. (2013): Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. Nature 500: 477–481.

Interessenkonflikt

Der Autor wurde als Autor und Herausgeber des *Newsletter Epigenetik* (*www.newsletter-epigenetik.de*) zwischen 2010 und 2014 von der Firma Celgene Deutschland GmbH finanziell unterstützt. Diese Firma vertreibt das epigenetische Krebsmedikament Vidaza®, einen DNMT-Inhibitor. Zudem unterstützte im Jahr 2015 die Firma Diagenode SA den *Newsletter Epigenetik*. Sie vertreibt Laborbedarf für die Epigenetik-Forschung.