

16. Berliner Kolloquium der Daimler und Benz Stiftung  
am 2. Mai 2012  
im Langenbeck-Virchow-Haus, Berlin

# Gene und Umwelt

## Wie wir werden, was wir sind

Leitung:

Dr. Bernhard Kegel

Prof. Dr. Rainer Riemann

Prof. Dr. Frank Spinath

### Einführung in das Thema

*Kristina Vaillant, Berlin*

Mitte des 20. Jahrhundert stellten James D. Watson und Francis Crick der Öffentlichkeit ihr Modell des DNA-Moleküls (Desoxyribonukleinsäure, kurz DNS, engl. DNA) als Träger der Erbinformation vor. Dem Konzept der beiden Biochemiker zufolge lieferte die Sequenz der Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin in der DNA den genetischen Code, der wie die Buchstaben eines Alphabets abgelesen und in Proteine übersetzt wird und so die Funktion der Organe steuert. Ihre 1953 formulierte Hypothese erhoben sie bald darauf zum Dogma der Molekularbiologie. Es besagte, dass der Übertragungsprozess genetischer Information nur in diese eine Richtung verlaufen und dass er weder durch biologische Vorgänge in der Zelle selbst noch durch äußere Faktoren beeinflusst werden könne.

#### *Das Dogma der Molekularbiologie*

Das Dogma wurde schließlich zum Mainstream in den biologischen Wissenschaften und legte das Fundament für ein internationales Großforschungsprojekt (Human Genome Project, dt.: Humangenomprojekt). 1990 in den USA gestartet, hatte es zum Ziel, die Basenfolgen im gesamten menschlichen Erbmolekül zu analysieren. Der Biologe und Buchautor Bernhard Kegel zitiert den britischen Biologen Jack Cohen, um einen Eindruck von der damals herrschenden Euphorie zu vermitteln: „You are your flesh-made DNA“ („Du bist deine Fleisch gewordene DNA“), mit diesen Worten soll Cohen die in den 1990er Jahren herrschende Stimmung auf den Punkt gebracht haben.

Molekularbiologen fanden zu dieser Zeit immer neue „Risikogene“, die für den Ausbruch zahlreicher Krankheiten verantwortlich sein sollten: Volkskrankheiten wie Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, aber auch verhaltensbedingte oder psychische Leiden wie Nikotinsucht oder Depression.

Dabei hatte es bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts Hinweise darauf gegeben, dass das menschliche Genom viel dynamischer ist, als es das von Watson und Crick postulierte lineare Modell der Informationsübertragung zuließ. Die US-amerikanische Botanikerin und Zellbiologin Barbara McClintock hatte in den 40er Jahren einen Regulationsmechanismus entdeckt: die „springenden Gene“. Diese auch Transposon genannten Abschnitte der DNA sind beweglich, sie können ihre Position innerhalb der DNA verändern und so die Genaktivität regulieren. Der Begriff Epigenetik, unter dem solche Phänomene heute zusammengefasst werden, wurde erst viel später geprägt. McClintock hatte ihre Entdeckung fast ein halbes Jahrhundert vor der Erfindung moderner molekulargenetischen Sequenzierungstechniken gemacht – durch das Studium von Maispflanzen, die sie über Jahrzehnte gezielt gezüchtet hatte. Auf internationale Anerkennung musste sie lange warten: 1983 wurde sie für ihre Entdeckung mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet.

### *„Springende Gene“ – eine neuer genetischer Code?*

Inzwischen weiß man, dass die „springenden Gene“ alles andere als ein Randphänomen sind. Nach der Maispflanze hat man sie in anderen Pflanzen, bei Tieren und beim Menschen gefunden. Und nicht nur das: Beim Menschen machen sie einen Großteil des Genoms aus, nur ein Bruchteil dagegen enthält die proteinkodierenden Gene, auf die sich das Strukturmodell von Watson und Crick bezog. Nach Barbara McClintocks früher Entdeckung wurden zahlreiche weitere genregulierende Mechanismen entdeckt, die als biologische Grundlage des Zusammenspiels von Genen und Umwelt gelten. Mit der Erosion des molekularbiologischen Dogmas zu Beginn des neuen Jahrtausends konnte fortan die Anlage-Umwelt-Debatte („nature vs. nurture“) differenzierter und weniger ideologisch geführt werden. Und im Zuge dessen hat sich ein neues Forschungsgebiet etabliert: die Epigenetik. Inzwischen besteht in den Lebenswissenschaften ein Konsens darüber, dass es nicht mehr um die Frage geht, ob Umwelt oder Gene das Primat haben, sondern dass das Forschungsinteresse der Verzahnung und dem Zusammenspiel beider „Welten“ gelten muss.

### *Epigenetische „Programmierung“ und Sozialisation*

Ein mittlerweile gut erforschter epigenetischer Mechanismus ist die Methylierung. Es ist ein biochemischer Prozess, bei dem sich eine Methylgruppe (ein Kohlenstoffatom und drei Wasserstoffatome) an bestimmten Abschnitten der DNA anlagert. Dadurch kann die Aktivität von Genen verändert werden, sie können gänzlich „abgeschaltet“ oder zur Bildung modifizierter Proteine führen. Man spricht bei der Methylierung auch von einer epigenetischen Programmierung. Der kanadische Pharmakologe Moshe Szyf hat bereits vor über 20 Jahren erste Beweise dafür geliefert, dass soziale Einflüsse in der ersten Lebensphase die Muster der DNA-Methylierung verändern können. „Unsere Hypothese ist, dass die DNA-Methylierung mit der Geburt eines Menschen nicht abgeschlossen ist, sondern dass das Methylierungsmuster während des gesamten Lebens variabel bleibt“, sagt Moshe Szyf, Professor für Pharmakologie und Therapeutika an der McGill Universität in Montreal, Kanada. Die Methylierung könnte, so seine Hypothese, eine Antwort auf chemische oder soziale Signale aus der Umwelt sein und dem Zweck dienen, das Erbgut eines Kindes für zukünftig zu erwartende Lebensbedingungen „fit“ zu machen. Er konnte in Studien zeigen, wie widrige Bedingungen in den ersten Lebensjahren das Methylierungsmuster der DNA eines Kindes verändern, was wiederum die Funktion der Gene beeinflusst. Diese Methylierungsmuster können seiner Ansicht nach im späteren Leben die Ursache für Erkrankungen sein. Und weil der epigenetische Mechanismus der Methylierung im Prinzip umkehrbar ist, bietet er sich als neuer Ansatzpunkt für Therapien an. Umstritten ist bisher noch, ob und wie diese Methylierungsmuster an die nächste Generation weitergegeben werden.

### *Genetisch bedingte Lernschwäche: Sozialkapitel sorgt für Ausgleich*

Michael Shanahan geht aus soziologischer Perspektive der Frage nach, welche Verbindung von gesellschaftlichem Kontext und genetischer Ausstattung für die Vorhersage von Bildungsverläufen eine Rolle spielt. Dafür untersucht er bei seinen Probanden einerseits die Gene, die mit dem Neurotransmitter Dopamin in Zusammenhang stehen, denn die Regulation des dopaminergen Systems beeinflusst Lernfähigkeit und Motivation. Und er analysiert mit soziologischen Methoden das soziale Umfeld der Probanden, speziell die Konstellation des „sozialen Kapitals“, also Beziehungen zu Eltern, Schule, Lehrern und anderen. Die Studien zeigen, dass ein genetisches Defizit bei der dopaminregulierten Lernfähigkeit durch das „soziale Kapital“ ausgeglichen werden kann – allerdings nur dann, wenn eine spezielle Kombination der einzelnen Elemente vorhanden ist. Gleichzeitig wiesen diejenigen seiner Probanden,

die die genetische Risikovariante besaßen, nur in seltenen Fällen diese spezifische Kombination von Faktoren auf.

### *Psychologische Ansätze zur Aufklärung des Gen-Umwelt-Zusammenhangs*

Um diese, durch das Gen-Umwelt-Zusammenspiel bedingten Unterschiede zwischen Menschen zu beschreiben, haben Entwicklungspsychologen zwei Modelle entwickelt: die Anlage-Umwelt-Kovariation und die Anlage-Umwelt-Interaktion. Sie versuchen damit unter anderem solche Situationen zu erfassen, wie sie im Untersuchungsergebnis von Shanahan sichtbar werden: In einer Familie geben Eltern nicht nur genetische Veranlagungen an ihre Nachkommen weiter, sondern sie prägen, vor allem in der Kindheit, auch deren Umwelt. Später suchen und gestalten sich Menschen genau die Umwelten, die zu ihren genetischen Dispositionen passen (Kovariation). In umgekehrter Richtung reagiert die Umwelt, also etwa eine Bezugsperson, auf Verhaltensweisen, die genetisch geprägt sind (Interaktion). Aus Sicht des Psychologen Rainer Riemann kommt es nun vor allem darauf an, herauszufinden, „welche Auswirkungen genetisch beeinflusste biologische Prozesse auf dieses Verhalten haben“. Andererseits, so der Bielefelder Professor für Differentielle Psychologie, müssten auch die spezifischen Wirkungen von Umweltbedingungen auf genetisch unterschiedlich ausgestattete Menschen beschrieben werden.

### *Das Konzept der Erbllichkeit in der Psychologie*

Der von Riemann formulierte Forschungsansatz steht für einen Paradigmenwechsel. Denn auf dem Gebiet der Psychologie wurde in den vergangenen drei Jahrzehnten die „Erblichkeit“ einer bestimmten Eigenschaft, beispielsweise die der Intelligenz, als völlig unabhängig von den Einflüssen der Umwelt betrachtet. Mit wissenschaftlichen Untersuchungen, die genetische Analysen mit Verhaltensstudien kombinieren, könnte es nach Ansicht von Frank M. Spinath nun gelingen, das „feine Geflecht von genetischen und Umwelteinflüssen“ zu verstehen. „Voraussetzung dafür ist aber, dass genetische Faktoren als Einflussgrößen und Prädispositionen betrachtet werden – und nicht als Blaupause einer weitgehend vorbestimmten Individualentwicklung“, so der Professor für Differentielle Psychologie und Psychologische Diagnostik (Universität des Saarlandes).

### *Menschliche Eigenschaften und Erbanlagen: ein komplizierter Zusammenhang*

Für genetische Analysen stehen inzwischen effektive Sequenzierungsverfahren zur Verfügung. Es ist aber nicht ganz einfach, Aussagen über

Erblichkeit daraus abzuleiten. Selbst bei scheinbar wenig komplexen Eigenschaften wie zum Beispiel Körpergröße, ist es bisher nicht gelungen eine Genvariante zu identifizieren, die dafür verantwortlich ist, dass ein Mensch eine hohe Körpergröße erreicht. In einem programmatischen Artikel zum Begriff der Erblichkeit in der Psychologie, 2011 erschienen in einer internationalen Fachzeitschrift, erläutern Frank M. Spinath und sein Kollege Lars Penke, dass in einer Studie, bei der die Erbanlagen von 63 Tausend Menschen systematisch analysiert wurden, insgesamt 54 Genvarianten für die Ausprägung der Körpergröße gefunden wurden. Aber nur in fünf Prozent der Fälle konnten Unterschiede in der Körpergröße auf diese Genvarianten zurückgeführt werden. Ungleich schwieriger ist die Suche bei komplexen Eigenschaften wie Intelligenz. „Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist es bisher nicht gelungen, die für Intelligenzunterschiede verantwortlichen molekulargenetischen Varianten zu finden“, sagt Dr. Lars Penke, der sich an der University of Edinburgh mit den genetischen und neurostrukturellen Grundlagen der Intelligenz und der Veränderung kognitiver Fähigkeiten im Alter befasst. Er meint, dass seltene Mutationen am ehesten eine Erklärung für Intelligenzunterschiede liefern können.

#### *Genetische Daten in der medizinischen Forschung*

Auch für die Erforschung des Entstehungsprozesses von Krankheiten bedient man sich genetischer Daten aus genomweiten Studien. Dabei wird nach den Unterschieden in der Abfolge der Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin in der DNA gesucht. Diese kleinen individuellen Unterschiede stehen im Verdacht, an der Entstehung von Krankheiten beteiligt zu sein, und die Hoffnung ist groß, dass man mit dem Wissen über die ursächlichen Prozesse neue Therapieansätze findet. Markus Nöthen, Molekulargenetiker und Professor an der Universität Bonn, dämpft diese Euphorie: „Viele der bei den Volkskrankheiten identifizierten genetischen Varianten entfalten ihre Wirkung erst über die Regelung der Genexpression, die, in mehreren Schritten, zur Synthese von Proteinen führt“. Und diese molekularen Prozesse werden wiederum durch Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Genen beeinflusst. Nöthen ist sich sicher: „Bei der Erforschung dieser Wechselwirkungen steht die Molekulargenetik noch ganz am Anfang. Und das gilt erst recht für die Wechselwirkungen zwischen Genen und Umgebungsfaktoren“.

#### *Alzheimer – Suche nach Risikofaktoren anstatt Ursachenforschung*

Bei der Alzheimer-Krankheit bergen genau diese Wechselwirkungen möglicherweise in Zukunft den Schlüssel für eine Therapie, die nicht nur an den Symptomen ansetzt. Die genetische Ursachenforschung hat bisher nur belegen können, dass 99 Prozent aller Alzheimer-Erkrankungen nicht

eindeutig auf genetische Risikofaktoren zurückgeführt werden können. Sicher weiß man dagegen, dass das Risiko mit dem Alter steigt und dass bestimmte körperliche und geistige Aktivitäten dieses Risiko vermindern. An dieser Stelle setzt die Forschung des Neurowissenschaftlers André Fischer an. Er konnte mit seiner Arbeitsgruppe am Göttinger European Neuroscience Institute anhand von Maus-Studien zeigen, dass epigenetische Mechanismen entscheidend für den positiven Effekt einer stimulierenden Umwelt sind. Ein durch bestimmte Formen geistigen Trainings angeregter biochemischer Prozess im Zellkern, die Histon-Acetylierung, ist dafür verantwortlich, dass diejenigen Gene aktiviert werden, die das Lernen ermöglichen. „Chemische Stoffe, welche die Histon-Acetylierung erhöhen, haben einen ähnlichen Effekt wie eine stimulierende Umwelt“, sagt Professor André Fischer. Er hat diese Stoffe, sogenannte HDAC Inhibitoren, an Mäusen getestet und sie gelten inzwischen als vielversprechender „Kandidat“, um Alzheimerkranke in Zukunft zu behandeln.

#### *Unser Gehirn – wie gemacht für die Anlage-Umwelt-Interaktion*

Diese Erkenntnisse decken sich mit dem Wissen, das Neurowissenschaftler über die Plastizität des Gehirns gewonnen haben. Das Ineinandergreifen von Genen und Umwelt mittels epigenetischer Mechanismen findet seine Entsprechung im Verhältnis von Struktur und Funktion des Gehirns. „Das Gehirn verändert sich mit jeder Aktivität und erhöht damit die Komplexität seiner Struktur, vor allem die Zahl der Verbindungen, die zwischen den Nervenzellen geknüpft werden“, sagt Gerd Kempermann. Umgekehrt schrumpft die Komplexität des Gehirns, wenn es nicht trainiert wird, so der Professor für die „Genomischen Grundlagen der Regeneration“ am Forschungszentrum für Regenerative Therapien an der Technischen Universität Dresden. Diese Plastizität verhilft uns dazu, dass wir uns an veränderte Lebenssituationen anpassen können – ein Leben lang.

#### *Epigenetik – ein neuer Hype?*

Die wissenschaftliche Debatte darüber, „wie wir werden, was wir sind“, wurde schon lange Zeit vor der Beschreibung der Doppelhelix 1953 durch Watson und Crick geführt. So hatte beispielsweise der britische Forscher Sir Francis Galton – bis dahin ein Anhänger des Naturalismus – für sein Buch „English Men of Science: Their Nature and Nurture“ (1874) die Mitglieder der Royal Society befragt und war zu dem Schluss gekommen, dass die Aussicht auf hohe Intelligenz zwar ererbt sei, dass sie aber durch ein entsprechendes Umfeld gefördert werden müsse, um sich entfalten zu können. Im 20. Jahrhundert hat die Anlage-Umwelt-Debatte jedoch eine neue Qualität gewonnen, denn die rasante Entwicklung der

Molekularbiologie seit den 50er Jahren hat sie nicht nur neu befeuert, sondern sie zeitweise auch bestimmt. Seit einiger Zeit werden –durch verbesserte Untersuchungs- und Analysemethoden der Molekularbiologie – immer neue Details über epigenetische Regulationsmechanismen bekannt. Dies hat auf vielen wissenschaftlichen Gebieten dazu geführt, alte Gewissheiten aufzugeben und Fragen neu zu stellen.

Bernhard Kegel, der als Biologe und Buchautor diese Entwicklung eher als Außenstehender betrachtet, sieht die Gefahr eines „Epigenetik-Hype“. „Vieles, was die Genetik besonders im medizinischen Bereich schuldig blieb“, schreibt er in seinem Buch „Epigenetik“ (2009), „wird nun der Epigenetik als neuem Hoffnungsträger aufgebürdet“. Und der Psychologe Frank M. Spinath stößt in dasselbe Horn, wenn er davor warnt, die Erkenntnisse der Epigenetik als „Triumph der Umwelt“ misszuverstehen: „Der Umwelt, die überall und ständig auf uns einwirkt und individuelle Unterschiede verstärkt“, gibt Spinath zu bedenken, „stehen oftmals genetisch beeinflusste Erlebens- und Verhaltenstendenzen entgegen.“