

Mit epigenetischen Markern Zellschäden früh aufspüren

Expertenbericht. Ernährung, Sport und weitere Lebensstilfaktoren beeinflussen über epigenetische Mechanismen die Regulation von Genen. Sie sind damit von hoher Bedeutung für gesundes Altern und Prävention von komplexen Erkrankungen. Über epigenetische Marker könnte schon sehr früh der aktuelle Zellstatus und damit das aktuelle Risiko für z. B. Stoffwechselentgleisungen ermittelt werden.

Von **Stephanie Lilja, Diana Gessner, Ulrike Kramer, Berit Hippe und Alexander G. Haslberger**

Die auf epigenetische Marker basierte Prävention von Krankheiten durch entsprechende personalisierte Ernährung ist Bestandteil intensiver Forschung und hat großes Potenzial. Die gesundheitsfördernden Effekte von Pflanzen-Polyphenolen liefern potenzielle therapeutische Ansatzpunkte in einer Reihe von verschiedenen Erkrankungen wie Krebs, Diabetes mellitus, entzündliche oder neurodegenerative Erkrankungen. Die Analyse epigenetischer Marker und darauf basierte Nutzung epigenetisch aktiver Ernährung oder Supplemente ist eine vielversprechende präventive als auch Therapie begleitende Strategie, um auf personalisierter Basis, das Risiko für gesundheitliche Komplikationen und frühzeitige Alterung zu minimieren.

Durch die Analyse des Ernährungsverhaltens in Kombination mit der Evaluierung epigenetischer Marker ist es möglich, klare Verbindungen zwischen dem derzeitigen Lebensstil und der Zellantwort herzustellen. Der Fokus liegt hier vor allem in der Etablierung von Frühmarkern für eine Verbesserung von Prävention und Intervention.

Epigenetische Mechanismen

Mit Epigenetik bezeichnet man vererbte Veränderungen in der Genomaktivität, die nicht auf Änderungen in der DNA-Sequenz selbst beruhen. Durch Umweltfaktoren wird die Aktivität von Genen verändert und dies wird zum Teil auch von einer Generation zur nächsten weitergegeben. Zu diesen epigenetischen Mechanismen gehören Histon-Modifikationen, DNA-Methylierungen und non coding-RNA vermittelte Interaktionen. Alle epigenetischen Mechanismen sind miteinander verbunden und regulieren gemeinsam den Aktivitätsstatus von Genen.

DNA-Methylierungen in regulatorischen Bereichen (Promotorregionen) können das Ablesen des entsprechenden DNA-Abschnitts vermindern. Studien belegen, dass sich das Methylierungsmuster durch das Al-

tern verändert. Zum Beispiel kann eine DNA-Hypermethylierung an DNA-Reparaturgenen, wie dem MLH1-Gen verhindern, dass ausreichend Reparatur-Proteine gebildet werden. Dies kann zur Entstehung von kanzerogenen Veränderungen führen.

Aktive Lebensmittel

Ernährung hat einen wichtigen Einfluss auf viele biologische Prozesse. Der Begriff „epigenetische Diät“ beschreibt den Verzehr bestimmter epigenetisch aktiver Lebensmittel wie Soja, Weintrauben, Kohlgewächsen und grünem Tee. Deren Inhaltsstoffe wie Epigallocatechingallat (EGCG, Polyphenol in grünem Tee) oder Resveratrol (ein Polyphenol in Weintrauben) können epigenetische Mechanismen beeinflussen, indem sie Enzyme aktivieren oder hemmen. Sie aktivieren unter anderem Phase-II-Enzyme, ein wichtiger Entgiftungsprozess im Körper, um aktivierte Radikale unschädlich zu machen. Neben diesem antioxidativem Potenzial zielen sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe auch auf die Aktivität verschiedener epigenetischer Faktoren wie Methylierung und Histonmodifikationen ab. Resveratrol wird eine antientzündliche, antikanzerogene und blutzuckersenkende Wirkung zugesagt.

Resveratrol, EGCG und Senfölglykoside (aus Brokkoli und Knoblauch) können DNA-Methyltransferasen inhibieren und somit stillgelegte Gene aktivieren. Das Enzym DNMT1 (DNA Methyltransferase 1) hat die Funktion Methylgruppen auf Nukleinbasen der DNA zu übertragen und kann von EGCG inhibiert werden. Dies kann der Inaktivierung des DNA-Reparaturgens MLH1 entgegenwirken. EGCG wirkt zusätzlich direkt als Radikalfänger und schützt so vor ROS (Sauerstoffradikale). EGCG kann den viszeralen Fettanteil verringern.

Sirtuine (Histondeacetylasen z. B. aus Blaubeeren) stimulieren mitochondriale Funktionen und beeinflussen die Transkription von Genen, welche relevant für die Entstehung von Übergewicht und Diabetes sind. Ein Defekt bedeutet ei-

nen reduzierten Energieumsatz und trägt zu Diabetes mellitus und vorzeitiger Alterung bei. Somit werden einigen sekundären Pflanzeninhaltsstoffen eine lebensverlängernde Wirkung zugesprochen. Dies kann auch durch Fasten erzielt werden, indem zum einen zelluläres Adenosintriphosphat (ATP) verbraucht wird und zum anderen es zur Bildung von Beta-Hydroxybutyrat (Histondeacetylase-Hemmer) kommt.

Aktuelle Studien zeigen, dass ein erhöhter Body Mass Index (BMI) zu Veränderungen in den Methylierungsmustern an rund 200 Stellen des Erbguts führt. Vor allem Gene wie IL6 (codiert für Interleukin-6) und TNF (codiert für TNF-alpha) weisen deutliche Unterschiede auf. Dieser Methylierungsgrad kann das Ansprechen auf eine kalorienreduzierte Ernährung vorhersagen und daher in der Ernährungstherapie eingesetzt werden.

Einfluss auf die Haut

Umweltfaktoren wie starke Sonneneinstrahlung, Rauchen oder Schlafentzug haben einen negativen Einfluss auf die Funktionen der Haut. Genauso kann eine gesunde Ernährung, die reich an sekundären Pflanzeninhaltsstoffen ist, einen positiven Einfluss haben. Diese Inhaltsstoffe verändern die Aktivierung von Genen. Dabei gibt es zwei Wirkmechanismen:

- 1. Direkt im Körper können Bestandteile der Nahrung epigenetisch aktiv wirken oder
- 2. durch den Einfluss der Ernährung können Bakterien, die auf der Haut natürlich vorkommen, Stoffwechselprodukte bilden, welche einen positiven Effekt auf das Erscheinungsbild der Haut haben.

Verschiedene Studien konnten zeigen, welche Proteine und sekundären Pflanzeninhaltsstoffe verantwortlich sind, um Gene, welche an der Faltenbildung, Hyperpigmentation oder Elastizität beteiligt sind, zu aktivieren oder still zu legen. Auch die Veränderungen der Hautmikrobiota-Zusammensetzung steht im Zusammenhang mit Veränderungen der Hautgesundheit. Durch die saure

Oberfläche der Haut (pH 4–4,5) profitieren besonders Bakterien, die die Haut schützen. Dies sind z. B. *Staphylococci*, *Micrococci*, *Corynebacterium* und *Propionibacteria*. Diese können durch ihre Stoffwechselprodukte wie kurzkettige Fettsäuren (SCFAs) die Hautalterung reduzieren oder Schäden, verursacht durch freie Radikale, reparieren. Kurzkettige Fettsäuren haben eine besonders starke Wirkung auf die epigenetische Genregulation.

Einfluss von Sport

Eine Erklärung, wie und weshalb Sport sich so positiv auf unsere Gesundheit auswirkt, liefern epigenetische Regulierungen, die durch Umwelteinflüsse (wie Sport) aktiviert oder reduziert werden können. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen körperlicher Bewegung und Epigenetik noch nicht vollständig geklärt. Erste Zusammenhänge kann man am Beispiel der Muskelatrophie, welche als Folge von Verletzungen, längerer Ruhigstellung, Krebs oder Alterung auftritt, erkennen. Muskelspezifische regulatorische Faktoren wie Myogenin (ist an der Aktivität muskelspezifischer Gene beteiligt) spielen eine wesentliche Rolle bei der Prävention von Muskelatrophie und diese Faktoren werden durch körperliche Bewegung induziert und über Modifikationen an den Histonen reguliert.

Viele aktuelle Studien beschäftigen sich mit den Auswirkungen von Sport auf die epigenetischen Veränderungen, genauer auf Ebene der microRNAs (miRNAs) und Methylierungen. In einer Pilot-Interventionsstudie wurden leicht übergewichtige, gesunde Frauen, welche zehn Wochen lang ein Kombinationstraining aus Ausdauer und Kraft absolvierten, untersucht. Ziel war es dabei, mögliche neue Biomarker, sogenannte miRNAs zu entdecken, welche den Trainingsstatus widerspiegeln können. Die ersten Ergebnisse zeigen bereits eine höhere Methylierung von Line-1 („Healthy Lifestyle Marker“) und miRNA 20a nach der Intervention. Ein hoher Line-1-Wert steht im Zusammenhang mit weniger Fettmasse und mehr Muskelmasse. Die miRNA 20a spielt eine Rolle beim programmierten Zelltod, Zellwachstum und Wachstum von Blutgefäßen. Daher könnte miRNA 20a als möglicher Biomarker für körperliche Fitness verwendet werden.

Conclusio: Im Gegensatz zu genetischen Analysen können epigenetische Marker den Einfluss von Ernährungs- und Lifestyle-Faktoren erfassen und damit wertvolle Hilfe bei der präventiven, individualisierten Gesundheitsvorsorge leisten. ■

Der korrespondierende Autor

Doz. Dr. Alexander Haslberger ist am Department für Ernährungswissenschaften an der Universität Wien tätig.

Literaturangaben zum Artikel können unter www.springermedizin.at nachgelesen werden.

Quelle: Vortrag im Rahmen des 30. Menopausenkongresses am 6. bis 8. Dezember 2018, im Austria Trend Hotel Savoyen in Wien

200

Stellen im Erbgut etwa sind von Veränderungen des Methylierungsmusters betroffen, wenn der Body Mass Index (BMI) erhöht ist.