



Umwelt und Epigenetik

Hintergrund

Psychiatrische Erkrankungen haben komplexe Ursachen; zusammen mit genetischen Risikofaktoren spielen Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. Insbesondere negative Lebensereignisse haben einen signifikanten Einfluss auf das Risiko, an einer psychiatrischen Erkrankung zu leiden. Hier zeigen negative Erfahrungen in der Kindheit, wie Verlust der Eltern, Misshandlung oder Missbrauch, die stärksten Effekte [1]. Trauma in der Kindheit ist mit einer Reihe biologischer Veränderungen assoziiert [2, 3]. Diese reichen von Effekten auf das Immunsystem und die Stresshormonachse bis zu Unterschieden in der kortikalen Dichte bestimmter Hirnareale. Eine zentrale Frage ist daher, welche Mechanismen eine solche langandauernde Einbettung von Stress und Trauma erlauben und wie diese Mechanismen das Risiko für psychiatrische Erkrankungen erhöhen und mit genetischen Risikofaktoren zusammenspielen. Dies zu beleuchten ist der Fokus dieser Arbeit.

In den letzten Jahren sind epigenetische Mechanismen als eine molekulare Grundlage für die biologische Einbettung („embedding“) von Umweltfaktoren immer stärker in den Vordergrund gerückt. Nach einer Übersicht über epigenetische Mechanismen im Allgemeinen geht dieser Artikel auf bestimmte Mechanismen ein, die zeigen, wie Umwelteinflüsse epigenetische Veränderungen hervorrufen können. Weiterhin wird an ausgewählten Beispielen auf die Rolle umweltinduzierter epigenetischer Veränderungen bei psychiatrischen Erkrankungen eingegangen.

Mechanismen von Epigenetik

Im Griechischen bedeutet die Vorsilbe „epi“ über, zusätzlich oder darüber hinausgehend. „Epi“genetik beschreibt Mechanismen, die „über“ oder zusätzlich zu den genetischen Mechanismen wirken – diese Mechanismen beeinflussen die Funktion des Genoms, ohne die DNA-Sequenz zu verändern. Epigenetische Informationen stellen neben der DNA-Sequenz einen weiteren essenziellen Regulationsmechanismus der Genexpression dar.

Die DNA-Sequenz, d. h. die Abfolge der 4 DNA-Basen Adenosin, Cytosin, Guanin und Thymin, gibt vor, welche genetische Information (z. B. welche Gene oder regulierenden Sequenzen) dem Organismus zur Verfügung steht, also die Anzahl der verschiedenen Gene und die generellen Möglichkeiten, wie diese abgelesen werden können. Epigenetische Mechanismen beeinflussen, wie zugänglich bestimmte DNA-Sequenzen für Regulatoren der Gentranskription sind. Epigenetische Unterschiede beeinflussen daher nicht „die Rechtschreibung“ einzelner Gene oder DNA-Sequenzen, wie es Genmutationen oder Genvarianten können, sondern wie gut und in welchem Kontext diese abgelesen werden. Neben der bereits genannten Regulation der Genexpression ist eine der Hauptaufgaben epigenetischer Mechanismen, die DNA im Zellkern zu verpacken.

Ein DNA-Strang in einer Zelle misst etwa 2 m und muss daher kondensiert werden, um in einen einzelnen Zellkern zu passen. Eine zentrale Rolle für diese Kondensierung spielen Nukleosome. Dies sind 146 Basen lange DNA-Sequenzen, welche um 8 Histonproteine gewickelt sind. Epigenetische Mechanis-

men regulieren, wie gut zugänglich dann bestimmte DNA-Regionen für Gentranskription sind. Dies wird über chemische Modifikationen der DNA selbst – z. B. der Methylierung von Cytosinen, aber auch über chemische Modifikationen von Histonproteinen geregelt. Diese Mechanismen sind in **Abb. 1** zusammengefasst und werden in Folge beschrieben.

1. DNA-Methylierung ist eine kovalente Modifikation von Nukleotiden, die in erster Linie, aber nicht ausschließlich in Cytosin-Guanin-Dinukleotid-Sequenzen liegen [4]. Zusätzlich wurden auch Hydroxymethylgruppen und weitere chemische Abwandlungen beschrieben, von denen insbesondere Hydroxymethylierung bevorzugt in Neuronen vorkommt [5, 6]. In der Regel wird eine erhöhte DNA-Methylierung mit einer weniger zugängigen DNA-Sequenz assoziiert. In der Promotorregion eines Gens ist dies häufig mit verminderter Genexpression verbunden.
2. Eine weitere wichtige Komponente des Epigenoms sind Histone. Sie sind für das Verpacken von DNA in Chromatin verantwortlich. Wie zugänglich die DNA in diesen Sequenzen ist, also wie eng oder locker „gewickelt“ die DNA ist, wird durch sog. posttranslationale Modifizierung der Histonschwänze wie z. B. Acetylierung oder Methylierung geregelt [7]. Abhängig von der chemischen Reaktion wirken sich diese Veränderungen entweder fördernd oder hemmend auf die Gentranskription aus (**Abb. 1**).
3. Nichtkodierende RNAs (ncRNA), und unter ihnen Micro-RNAs (miRNAs), werden auch unter

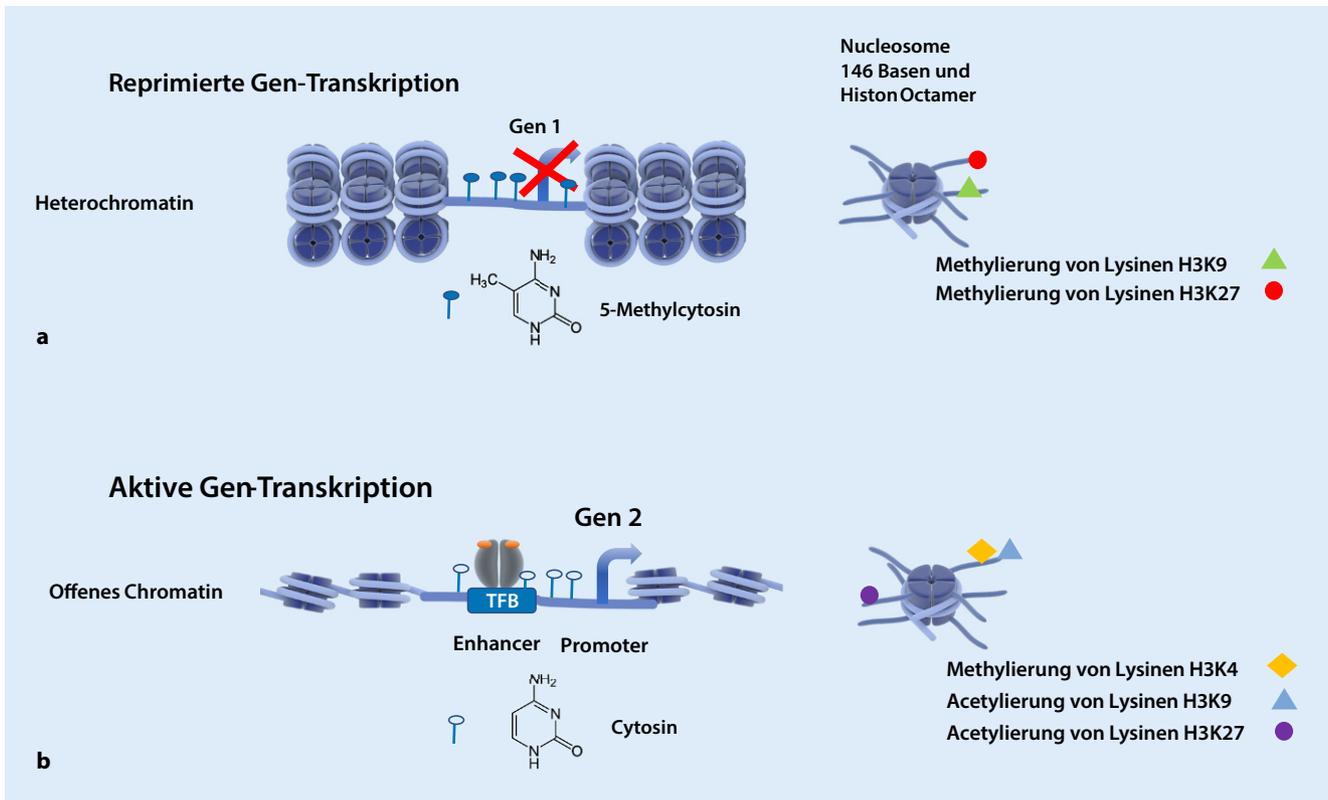


Abb. 1 ▲ Mechanismen epigenetischer Genregulation. **a** Kondensiertes Heterochromatin mit unterdrückter Gentranskription. Diese Chromatinkonformation ist assoziiert mit gesteigerter DNA-Methylierung und bestimmten chemischen Modifikationen an Histonproteinen wie Methylierung an bestimmten Lysinen. **b** Offenes Chromatin mit aktiver Gentranskription. Diese Chromatinkonformation ist assoziiert mit geringer DNA-Methylierung und bestimmten chemischen Modifikationen an Histonproteinen wie Acetylierung an bestimmten Lysinen

epigenetischen Mechanismen subsummiert. Diese regulieren die Gentranskription (DNA zu mRNA) und -translation (mRNA zu Protein) und sind außerdem an der Stabilitätsicherung des Chromatins beteiligt. Sie entfalten ihre Wirkung unter anderem durch direkte Bindung an die 3' untranslatierte Region (3'UTR) der mRNA ihres Zielgens. Hierdurch kommt es zu einer Beeinträchtigung der Synthese des kodierten Proteins sowie zu einem schnelleren Abbau der mRNA [8, 9].

- In jüngster Zeit wurden auch epigenetische Veränderungen beschrieben, die nicht die DNA, sondern die RNA betreffen und somit eine weitere Form epigenetischer Regulation darstellen, die RNA-Stabilität, -Lokalisation und -Splicing beeinflussen kann. Die am besten untersuchte Veränderung ist die N⁶-Methylierung von Adenosin in mRNA [10].

Obwohl die hier genannten epigenetischen Komponenten häufig getrennt untersucht werden, muss man bedenken, dass die Regulation von Gentranskription und -translation erst durch die Kombination und ein kompliziertes Zusammenspiel aller genannten Komponenten erreicht wird.

Die biologischen Rollen von Epigenetik

Eine der wichtigsten Funktionen epigenetischer Mechanismen ist ihre Rolle in der Zelldifferenzierung und Entwicklung. Jede Zelle, von der embryonalen Stammzelle bis zum spezialisierten Interneuron, trägt ein und dieselben DNA-Sequenz, hat aber sehr unterschiedliche Funktionen und damit Transkriptionsmuster. Diese werden durch epigenetische Mechanismen reguliert und steuern damit die Zelldifferenzierung. Bei Störungen der Zelldifferenzierung, wie z. B.

Krebserkrankungen, sind häufig epigenetische Mechanismen betroffen [11].

Gerade im Gehirn, in dem ein hochkomplexes, differenziertes Ensemble von Zellen zusammenarbeiten muss, spielen epigenetische Prozesse eine besonders große Rolle [6]. Dies wird evident bei monogenen Erkrankungen mit Mutationen in Genen, die zentral für epigenetische Prozesse sind [12]. Bei diesen Erkrankungen stehen oft Störungen der Hirnfunktion und Hirnentwicklung im Vordergrund. Als Beispiel kann das Rett-Syndrom genannt werden, eine neuropädiatrische Entwicklungsstörung, die v.a. Mädchen betrifft. Es wird durch eine Mutation im *MeCP2*-Gen verursacht, welches wichtige epigenetische Funktionen ausübt, unter anderem die Stabilisierung methylierter DNA [13].

Epigenetik und Umwelt

Epigenetik spielt nicht nur eine zentrale Rolle in der Zelldifferenzierung und Entwicklung, sondern ist auch ein Mechanismus, der es Umweltfaktoren erlaubt, eine „Gedächtnisspur“ in der DNA zu hinterlassen.

Epigenetische Veränderungen im Gehirn

In einer grundlegenden Arbeit konnten Weaver et al. demonstrieren, dass langanhaltende biologische Veränderungen nach unterschiedlicher frühkindlicher Erfahrung durch epigenetische Veränderungen bedingt sein könnten [14]. Weaver et al. zeigten, dass gesteigertes mütterliches Lecken und Fellpflege bei jungen Ratten zu einer verminderten DNA-Methylierung im Promoter des Glukokortikoidrezeptor(GR)-Gens, einem zentralen Rezeptor und Regulator des Stresshormonsystems, führt, die bis in das Erwachsenenalter anhält. Die körperlichen Berührungen aktivieren serotonerge Signalwege, welche eine erhöhte Bindung von Transkriptionsfaktoren im Promoter des GR-Gens bedingen [15]. Dies führt zu einer reduzierten DNA-Methylierung und steigert dadurch die Transkription des GR-Gens. Ratten mit geringerer mütterlicher Fürsorge zeigen somit eine höhere DNA-Methylierung in diesem Promoter sowie eine verminderte GR-Expression. Dies ist wiederum mit einer gesteigerten Stressreaktivität der Tiere im Erwachsenenalter und assoziierten Verhaltensänderungen verbunden [16].

» Frühe negative Erfahrungen führen zu einer erhöhten GR-Promoter-Methylierung

Analog zu den Untersuchungen von Weaver et al. bei Ratten konnten McGowan et al. ähnliche Ergebnisse in einer humanen Studie aufzeigen [17]. Sie untersuchten die DNA-Methylierung innerhalb der Promotorregion des humanen GR-Gens in postmortem Hippokampusgewebe von Suizidopfern mit oder ohne Kindesmissbrauch und Kontrollen. Die

Nervenarzt 2019 · 90:107–113 <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0657-3>
© Der/die Autor(en) 2019

E. B. Binder

Umwelt und Epigenetik

Zusammenfassung

Umweltfaktoren sind wichtige Risikofaktoren für eine Reihe psychiatrischer Erkrankungen und mit langanhaltenden biologischen Veränderungen assoziiert. In den letzten Jahren sind epigenetische Mechanismen als eine molekulare Grundlage für die biologischen Einbettung („embedding“) von Umweltfaktoren immer stärker in den Vordergrund gerückt. Nach einer Übersicht über epigenetische Mechanismen im Allgemeinen geht dieser Artikel auf Beispiele ein, die aufzeigen, wie Umwelteinflüsse epigenetische Veränderungen hervorrufen

können. Hier werden v. a. Studien zur epigenetischen Regulation über DNA-Methylierung genannt. Weiters werden ausgewählte Beispiele für die Rolle umweltinduzierter epigenetischer Veränderungen bei Risiko und Resilienz für psychiatrische Erkrankungen und deren Therapie beschrieben.

Schlüsselwörter

Stress · Trauma · Gen-Umwelt-Interaktionen · Psychiatrische Krankheiten · Therapeutische Interventionen

Environment and epigenetics

Abstract

Environmental factors are among the strongest risk factors for psychiatric disorders. Differences in exposure to such environments have been associated with lasting biological changes. In recent years epigenetic mechanisms have been brought to the forefront as central in mediating a lasting embedding of environmental risk factors. This article first summarizes the different levels of epigenetic regulation and then focuses on mechanisms transducing environmental

signals into lasting epigenetic changes. This is followed by examples of how environmentally induced epigenetic changes relate to risk and resilience to psychiatric disorders and their treatment.

Keywords

Stress · Trauma · Gene-environment interactions · Mental disorders · Therapeutic interventions

Autoren konnten abhängig von der Traumaexposition Unterschiede im Methylierungsmuster des humanen GR-Promoters feststellen, in einer Region, die homolog zu der in Ratten untersuchten Promoterregion ist. Suizidopfer, die in ihrer Kindheit missbraucht wurden, zeigten eine signifikant höhere DNA-Methylierung und niedrigere GR-Expression als nichtmissbrauchte Suizidopfer. Entsprechend den Ergebnissen der Rattenstudien kam es im GR-Promotor missbrauchter Suizidopfer zu einer erhöhten DNA-Methylierung an einer Transkriptionsfaktorbindungsstelle für denselben Faktor – NGF-IA [17]. Bis jetzt zeigen etwa 90 % der humanen und 70 % der Studien an Ratten eine höhere Methylierung des GR-Gen-Promoters bei Individuen mit frühen negativen Lebenserfahrungen [18].

Es ist jedoch klar, dass Stress oder Trauma mit Auswirkungen auf den ganzen Körper nicht nur einzelne wenige Gene beeinflussen, sondern genomweite Effekte haben müssen. Dies wurde in einer Reihe von Studien bestätigt. Sowohl Unterschiede im mütterlichen Verhalten bei Ratten als auch Misshandlung und Missbrauch in der Kindheit bei Menschen zeigen weitreichende, genomweite epigenetische Effekte im Hippokampus [19–21]. Neuere Studien deuten auf eine Rolle epigenetischer Mechanismen, insbesondere Unterschieden in der DNA-Methylierung und Hydroxy-Methylierung, bei missbrauchs- und misshandlungsassoziierten Unterschieden im zentralen Opiodsystem und der Myelinisierung von Netzwerken im limbischen System hin [22–24].

Epigenetische Veränderungen in peripheren Geweben

Gerade bei Untersuchungen am Menschen ist es von Interesse, wie und ob Umwelteinflüsse, die das Risiko für psychiatrische Erkrankungen steigern, sich auch im peripheren Gewebe nachweisen lassen. Da eine der Hauptfunktionen von Epigenetik die Etablierung zellspezifischer Transkriptionsmuster ist, sind epigenetische Profile zwischen Geweben sehr unterschiedlich [25]. In wenigen Studien wurden die epigenetischen Folgen unterschiedlicher früherer Umweltbedingungen im Gehirn und Blut von denselben Tieren untersucht. Bei Rhesusaffen z. B. konnte die breite Wirkung frühen Stressses auf DNA-Methylierungs-Profile sowohl im präfrontalen Kortex als auch in T-Zellen beobachtet werden. Diese umweltassoziierten Methylierungsprofile waren jedoch sehr unterschiedlich und es gab nur wenige direkte Überlappungen [26]. Für einige Kandidatengene werden gleichartige Änderungen in Blut und Gehirn oder Nervenzellen berichtet, diese beinhalten auch den oben erwähnten GR-Gen-Promoter [18]. Nichtsdestotrotz ist es wohl die Ausnahme, dass man von epigenetischen Unterschieden in peripheren Geweben auf zentrale Mechanismen schließen kann.

» Sozioökonomischer Status in der Kindheit ist mit epigenetischen Signaturen im Blut assoziiert

Im Gegensatz zu Tierstudien und einer begrenzten Anzahl zuvor erwähnter Studien an Menschen beinhalten jedoch die meisten der momentan laufenden klinischen und epidemiologischen Epigenetikstudien keine Gehirnprouben. Hier werden periphere Gewebe wie Blut- und Mundschleimhautzellen verwendet, was bereits zur Identifikation zahlreicher epigenetischer Assoziationen mit Umwelteinflüssen geführt hat [27, 28]. Diese Assoziationen können einerseits als einfache Biomarker gesehen werden, andererseits könnten sie

aber auch durch ihren Einfluss auf das Immunsystem als kausaler Faktor bei der Pathologie bestimmter traumaassoziiierter psychiatrischer wie internistischer Erkrankungen eine Rolle spielen [29, 30]. Solche peripheren epigenetischen Profile können auch mit traumaassoziierten biologischen Phänotypen, wie der Regulation der Stressantwort, assoziiert sein und eventuell Effekte von Trauma auf diese endokrinen Faktoren medieren [31]. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass sozioökonomischer Status in der Kindheit mit epigenetischen Signaturen im peripheren Blut im Erwachsenenalter assoziiert ist, die auf eine veränderte Immunregulation hinweisen [32, 33]. Assoziationen mit Trauma, Misshandlung oder Missbrauch in der Kindheit wurden in einer Reihe von Studien beschrieben, konnten aber bisher in großen, prospektiven Studien nicht immer verifiziert werden [34].

Eine Vielzahl von Studien hat auch den Einfluss pränataler Umweltfaktoren auf epigenetische Profile bei der Geburt untersucht. Hier sind v. a. Rauchen in der Schwangerschaft, aber auch mütterliche Depression und Angststörungen wichtige Faktoren [35, 36]. Pränatale Risikofaktoren, sozioökonomischer Status und postnatale negative Lebensereignisse sind miteinander stark korreliert, sodass es in humanen Studien schwierig ist, den Einfluss bestimmter Umweltfaktoren zu isolieren. Zusätzlich geben die meisten Studien keinen direkten Hinweis darauf, ob diese Signaturen ein Marker für Exposition alleine oder expositionsassoziiertes Risiko oder auch Resilienz sind.

Umwelt und Epigenetik über Generationen

Zusätzlich gibt es Hinweise, v. a. aus Tierstudien, aber auch aus Studien zum Holocaust oder anderen Genoziden [37, 38], dass auch die Umwelt, der die Eltern oder sogar Großeltern ausgesetzt waren, epigenetische Unterschiede in den Kindern hervorrufen kann [39]. Mehrere Mechanismen der Übertragung sind hier möglich [40, 41].

Einerseits kann vorangegangene Stress- und Traumaerfahrung bei Eltern

zu Unterschieden in der Eltern-Kind-Interaktion führen. Gestörte Mutter-Kind-Bindungen wurden für Frauen mit Traumatisierung in ihrer eigenen Kindheit berichtet und könnten in Analogie mit den Experimenten im Tiermodell zu langanhaltenden epigenetischen Veränderungen führen. Ein zweiter Weg der Transmission ist die Schwangerschaft. Traumaerfahrung der Mutter in der eigenen Kindheit ist mit einer geänderten Physiologie der Schwangerschaft verbunden, inklusive geänderten Stresshormonwerten, und könnte so epigenetische Konsequenzen in utero initiieren. Die Weitergabe von Informationen über negative Umweltereignisse an die Nachkommen könnte aber auch über die Keimbahn erfolgen. Hier gibt es erste Hinweise im Tiermodell, dass Stress zu einer Veränderung von miRNA in Spermien führen kann, welche epigenetische Muster im sich entwickelnden Embryo beeinflussen.

Molekulare Mechanismen

Eine Reihe molekularer Mechanismen, wie Umweltfaktoren das Epigenom verändern könnten, wurde beschrieben. Wie oben erwähnt, kann mütterliche Berührung über serotonerge Neurotransmission und aktivierte Transkriptionsfaktoren gezielt zu epigenetischen Veränderungen an der DNA der so aktivierten Neuronen führen [15]. Weiter konnte gezeigt werden, dass neuronale Aktivierung per se zu anhaltenden epigenetischen Veränderungen führt, welche verantwortlich für Lern- und Gedächtnisprozesse sind. Diese könnten ebenfalls die Entwicklung pathologischen Verhaltens beeinflussen. Sie wurden v. a. im Kontext von Furchtkonditionierung untersucht [42] und könnten eine Rolle in der Pathophysiologie der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) spielen. Bei dieser Erkrankung kommt es zu Intrusionen traumaassoziiierter Gedächtnisinhalte und es wird eine gestörte Extinktion der Assoziationen mit negativen Erlebnissen beobachtet. Stabile epigenetische Veränderungen könnten zu diesen „schwer löschbaren“ Erinnerungen beitragen. Inhibitoren von DNA-Methylierungsenzymen (DNMTs) verhindern Lang-

zeitpotenzierung von Synapsen, was zeigt, dass DNA-Methylierung ein wichtiger Schritt zur Stärkung synaptischer Verbindungen und damit Lernen ist [43].

Im Gegensatz zu epigenetischen Veränderungen im Gehirn spielen diese Mechanismen bei umweltassoziierten Änderungen in peripheren Geweben keine Rolle. Hier könnten epigenetische Effekte von Stresshormonen wichtig sein. Der GR ist ein nukleärer Rezeptor, der selbst als Transkriptionsfaktor wirkt und eine genomweite Transkriptionsantwort auslösen kann sowie epigenetische Änderungen an den DNA-Bindungsstellen des GR [44, 45]. Die Aktivierung des GR ist mit einer Reduktion der DNA-Methylierung an diesen „Enhancer“-Elementen assoziiert, was zu einer „enthemmteren“ transkriptionalen Aktivierung bei einem Folgestimulus führen kann [46].

Gen-Umwelt-Interaktionen

Wie eingangs erwähnt, spielen sowohl Umwelt als auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle in der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen. Eine Reihe von Studien konnte auch zeigen, dass genetische Faktoren die Auswirkung von Trauma in der Kindheit auf das Langzeitrisiko für psychiatrische Erkrankungen verändern können [47]. Ein molekularer Mechanismus, wie Genvarianten und Umwelt konvergieren, sind epigenetische Veränderungen. Wir konnten z. B. zeigen, dass bestimmte Genotypen des *FKBP5*-Gens eine mit frühem Trauma assoziierte Reduktion der DNA-Methylierung in wichtigen regulatorischen Sequenzen dieses Gens moderieren, also eine Gen-Trauma-Interaktion auf umweltassoziierte epigenetische Veränderungen [48]. Dieser Mechanismus eines konvergenten Einflusses von Umwelt und Genvarianten auf Epigenetik, insbesondere DNA-Methylierung, erstreckt sich nicht nur auf *FKBP5*, sondern auf eine Vielzahl von Genen. Teh et al., konnten zeigen, dass DNA-Methylierungs-Muster schon bei der Geburt von gemeinsamen Einflüssen von Genvarianten und pränatalen Umweltfaktoren bestimmt werden [49].

Hier steht eine Anzeige.



Epigenetik und positive Umwelt

Diese epigenetischen Veränderungen, vor allem die DNA-Methylierung, wurden lange Zeit als überwiegend irreversibel angesehen. Jedoch wurde in den letzten Jahren immer deutlicher, dass sogar durch Umwelteinflüsse gesteuerte Effekte auf die DNA-Methylierung dynamische Prozesse darstellen. Vor allem Tierstudien deuten darauf hin, dass stressinduzierte epigenetische Veränderungen im Laufe des Lebens wieder umgeformt werden können. Weaver et al. konnten beispielsweise zeigen, dass die durch mütterliche Zuneigung verursachten epigenetischen Veränderungen und die dadurch ausgelösten Prozesse durch Gabe von Methyl-Donoren sowie durch „cross fostering“ reversibel sind [50].

In einer longitudinalen humanen Studie konnte gezeigt werden, dass nicht nur Misshandlung in der Kindheit, sondern auch die Teilnahme an einer präventiven psychosozialen Intervention in den Monaten nach der Geburt mit epigenetischen Veränderungen bei 27-Jährigen assoziiert war [51]. Einige Studien konnten auch zeigen, dass Psychotherapie mit peripheren epigenetischen Änderungen einhergeht [52–55]. In Zukunft könnte es möglich sein, mittels Positronenemissionstomographie (PET)-Liganden, welche die Aktivität von Histon-Deacetylase, wichtigen epigenetischen Regulatoren, erfassen können, epigenetische Veränderungen im Gehirn zu messen. Solche Liganden wurden erfolgreich am Menschen getestet [56].

Klinische Relevanz epigenetischer Mechanismen

Biomarker

Aus einer Reihe von Studien im Tiermodell sowie am Menschen geht hervor, dass Umweltfaktoren langandauernde epigenetische Veränderungen auslösen können. In der Klinik könnten solche Veränderungen in peripheren Geweben, wie Speichel oder Blut, als Biomarker für diagnostische Zwecke und zum Therapiemonitoring dienen. Hier gibt es eine Bandbreite an Möglichkeiten, in der zir-

kulierende miRNAs, aber auch RNA-Methylierung eingeschlossen sind [57, 58].

Neue Ziele in der Medikamentenentwicklung

Die Erkenntnis, dass epigenetische Faktoren eine wichtige Rolle bei stressassoziierten psychiatrischen Erkrankungen wie Depression oder PTBS spielen, eröffnet auch die Möglichkeit der Entwicklung von Psychopharmaka für eine Reihe neuer Zielmoleküle. Einige Forscher haben das Potenzial von Medikamenten, die mit epigenetischen Enzymen interagieren, getestet, mit ersten positiven Ergebnissen im Tiermodell [59, 60]. Diese Medikamente beinhalten Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDACi). Schon jetzt eingesetzte Psychopharmaka, wie z. B. Valproinsäure, sind HDACi. Spezifische HDACi zeigen vielversprechende Erfolge in Tiermodellen und Studien mit Patienten sind geplant [61, 62].

Obwohl diese Ansätze vielversprechend sind, sind Medikamente, die epigenetische Mechanismen ansteuern, noch mit einer Reihe bisher ungelöster Probleme verbunden. Diese Substanzen wirken unspezifisch auf alle Gene und immer nur in eine Richtung, führen also z. B. nur entweder zu mehr oder weniger Methylierung. Epigenetische Veränderungen, die in psychiatrischen Patienten beobachtet werden, gehen aber immer in beide Richtungen, mit Steigerungen und Reduktionen einer bestimmten epigenetischen Markierung, je nach Locus. Die Kunst wäre es daher, Substanzen zu entwickeln, die spezifisch und dynamisch unterschiedlich wirken. Eine Möglichkeit könnte darin bestehen, solche Substanzen mit Psychotherapie zu koppeln. Diese Substanzen würden dann nur in Zellen und Gen-Loci eingreifen, bei denen es im Rahmen der Therapie und der Ausbildung/Stärkung synaptischer Verbindungen zu epigenetischen Veränderungen kommt [63].

Fazit für die Praxis

- Umwelteinflüsse, insbesondere negative Lebensereignisse, zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren für psychiatrische Erkrankungen.

Epigenetik stellt einen molekularen Mechanismus dar, wie diese Einflüsse über eine geänderte Regulation der Genexpression zu langanhaltenden Veränderungen im Organismus führen.

- Epigenetische Veränderungen können daher neue Ziele für therapeutische Interventionen sein, sei es im pharmakologischen oder im psychotherapeutischen Bereich.
- Epigenetische Veränderungen können auch in peripheren Geweben mögliche Biomarker für Diagnostik und Krankheitsverlauf darstellen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Elisabeth B. Binder

Abteilung für translationale Forschung für Psychiatrie, Max-Planck-Institut für Psychiatrie Kraepelinstr. 2–10, 80804 München, Deutschland
binder@psych.mpg.de

Funding. Open access funding provided by Max Planck Society.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E.B. Binder gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von der Autorin durchgeführte Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Kessler RC, Davis CG, Kendler KS (1997) Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychol Med* 27(5):1101–1119
2. Teicher MH, Samson JA (2016) Annual Research Review: enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *J Child Psychol Psychiatry* 57(3):241–266
3. Teicher MH et al (2016) The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci* 17(10):652–666
4. Xie W et al (2012) Base-resolution analyses of sequence and parent-of-origin dependent

- DNA methylation in the mouse genome. *Cell* 148(4):816–831
5. Traube FR, Carell T (2017) The chemistries and consequences of DNA and RNA methylation and demethylation. *RNA Biol* 14(9):1099–1107
 6. Cholewa-Waclaw J et al (2016) The role of epigenetic mechanisms in the regulation of gene expression in the nervous system. *J Neurosci* 36(45):11427–11434
 7. Hsieh J, Gage FH (2005) Chromatin remodeling in neural development and plasticity. *Curr Opin Cell Biol* 17(6):664–671
 8. Issler O, Chen A (2015) Determining the role of microRNAs in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 16(4):201–212
 9. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N (2008) Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet* 9(2):102–114
 10. Yue Y, Liu J, He C (2015) RNA N6-methyladenosine methylation in post-transcriptional gene expression regulation. *Genes Dev* 29(13):1343–1355
 11. Simons JW (1995) Genetic, epigenetic, dysgenetic, and non-genetic mechanisms in tumorigenesis. *Crit Rev Oncog* 6(3–6):261–273
 12. Zoghbi HY, Beaudet AL (2016) Epigenetics and human disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8(2):a19497
 13. Pohodich AE, Zoghbi HY (2015) Rett syndrome: disruption of epigenetic control of postnatal neurological functions. *Hum Mol Genet* 24(R1):R10–6
 14. Weaver IC et al (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7(8):847–854
 15. Weaver IC et al (2007) The transcription factor nerve growth factor-inducible protein 1 mediates epigenetic programming: altering epigenetic marks by immediate-early genes. *J Neurosci* 27(7):1756–1768
 16. Weaver IC, Meaney MJ, Szyf M (2006) Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(9):3480–3485
 17. McGowan PO et al (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 12(3):342–348
 18. Turecki G, Meaney MJ (2016) Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. *Biol Psychiatry* 79(2):87–96
 19. McGowan PO et al (2011) Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PLoS ONE* 6(2):e14739
 20. Labonte B et al (2012) Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Arch Gen Psychiatry* 69(7):722–731
 21. Labonte B et al (2013) Genome-wide methylation changes in the brains of suicide completers. *Am J Psychiatry* 170(5):511–520
 22. Tanti A et al (2017) Child abuse associates with an imbalance of oligodendrocyte-lineage cells in ventromedial prefrontal white matter. *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.231>
 23. Lutz PE et al (2017) Association of a history of child abuse with impaired myelination in the anterior cingulate cortex: convergent epigenetic, transcriptional, and morphological evidence. *Am J Psychiatry* 174(12):1185–1194
 24. Lutz PE et al (2018) Epigenetic regulation of the kappa opioid receptor by child abuse. *Biol Psychiatry* 84(10):751–761
 25. Ziller MJ et al (2013) Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. *Nature* 500(7463):477–481
 26. Provencal N et al (2012) The signature of maternal rearing in the methylome in rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. *J Neurosci* 32(44):15626–15642
 27. Jones MJ, Moore SR, Kobor MS (2018) Principles and challenges of applying epigenetic epidemiology to psychology. *Annu Rev Psychol* 69:459–485
 28. Adams CD (2018) A brief tour of epidemiologic epigenetics and mental health. *Curr Opin Psychol* 27:36–40
 29. Miller AH, Raison CL (2016) The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 16(1):22–34
 30. Danese A et al (2007) Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(4):1319–1324
 31. Houtepen LC et al (2016) Genome-wide DNA methylation levels and altered cortisol stress reactivity following childhood trauma in humans. *Nat Commun* 7:10967
 32. Demetriou CA et al (2015) Biological embedding of early-life exposures and disease risk in humans: a role for DNA methylation. *Eur J Clin Invest* 45(3):303–332
 33. Lam LL et al (2012) Factors underlying variable DNA methylation in a human community cohort. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(Suppl 2):17253–17260
 34. Marzi SJ et al (2018) Analysis of DNA methylation in young people: limited evidence for an association between victimization stress and epigenetic variation in blood. *Am J Psychiatry* 175(6):517–529
 35. Joubert BR et al (2016) DNA Methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *Am J Hum Genet* 98(4):680–696
 36. Viuff AC et al (2018) Maternal depression during pregnancy and cord blood DNA methylation: findings from the avon longitudinal study of parents and children. *Transl Psychiatry* 8(1):244
 37. Yehuda R et al (2016) Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biol Psychiatry* 80(5):372–380
 38. Lehrner A, Yehuda R (2018) Trauma across generations and paths to adaptation and resilience. *Psychol Trauma* 10(1):22–29
 39. Jawaid A, Roszkowski M, Mansuy IM (2018) Transgenerational epigenetics of traumatic stress. *Prog Mol Biol Transl Sci* 158:273–298
 40. Bale TL (2015) Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. *Nat Rev Neurosci* 16(6):332–344
 41. Bohacek J, Mansuy IM (2015) Molecular insights into transgenerational non-genetic inheritance of acquired behaviours. *Nat Rev Genet* 16(11):641–652
 42. Zovkic IB, Sweatt JD (2013) Epigenetic mechanisms in learned fear: implications for PTSD. *Neuropharmacology* 38(1):77–93
 43. Levenson JM et al (2006) Evidence that DNA (cytosine-5) methyltransferase regulates synaptic plasticity in the hippocampus. *J Biol Chem* 281(23):15763–15773
 44. Kress C, Thomassin H, Grange T (2006) Active cytosine demethylation triggered by a nuclear receptor involves DNA strand breaks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(30):11112–11117
 45. Thomassin H et al (2001) Glucocorticoid-induced DNA demethylation and gene memory during development. *Embo J* 20(8):1974–1983
 46. Klengel T, Binder EB (2015) FKBP5 allele-specific epigenetic modification in gene by environment interaction. *Neuropsychopharmacology* 40(1):244–246
 47. Halldorsdottir T, Binder EB (2017) Gene x environment interactions: from molecular mechanisms to behavior. *Annu Rev Psychol* 68:215–241
 48. Klengel T et al (2013) Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci* 16(1):33–41
 49. Teh AL et al (2014) The effect of genotype and in utero environment on interindividual variation in neonate DNA methylomes. *Genome Res* 24(7):1064–1074
 50. Weaver IC et al (2005) Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 25(47):11045–11054
 51. O'Donnell KJ et al (2018) DNA methylome variation in a perinatal nurse-visitation program that reduces child maltreatment: a 27-year follow-up. *Transl Psychiatry* 8(1):15
 52. Yehuda R et al (2013) Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD. *Front Psychiatry* 4:118
 53. Ziegler C et al (2016) MAOA gene hypomethylation in panic disorder-reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Transl Psychiatry* 6:e773
 54. Thomas M et al (2018) Increased BDNF methylation in saliva, but not blood, of patients with borderline personality disorder. *Clin Epigenetics* 10(1):109
 55. Roberts S et al (2015) Hpa axis related genes and response to psychological therapies: genetics and mEpigenetics. *Depress Anxiety* 32(12):861–870
 56. Wey HY et al (2016) Insights into neuroepigenetics through human histone deacetylase PET imaging. *Sci Transl Med* 8(351):351ra106
 57. Volk N et al (2016) Amygdalar microRNA-15a is essential for coping with chronic stress. *Cell Rep* 17(7):1882–1891
 58. Engel M et al (2018) The role of m(6)A-mRNA methylation in stress response regulation. *Neuron* 99(2):389–403e9
 59. Fischer A et al (2010) Targeting the correct HDAC(s) to treat cognitive disorders. *Trends Pharmacol Sci* 31(12):605–617
 60. Zhang R et al (2013) Targeting epigenetics in nervous system disease. *Cns Neurol Disord Drug Targets* 12(1):126–141
 61. Benito E et al (2015) HDAC inhibitor-dependent transcriptome and memory reinstatement in cognitive decline models. *J Clin Invest* 125(9):3572–3584
 62. Volmar CH et al (2017) M344 promotes nonamyloidogenic amyloid precursor protein processing while normalizing Alzheimer's disease genes and improving memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(43):E9135–E9144
 63. Khalaf O, Graff J (2016) Structural, Synaptic, and Epigenetic Dynamics of Enduring Memories. *Neural Plast* 2016:3425908