

beeinflussen. Gleichzeitig werden die epigenetischen Modifikationen, die auf Umweltveränderungen reagieren, als »major source of epigenetic variations in gene expression and function« (ebd.: 852) beschrieben. Einfach ausgedrückt beeinflussen Umweltfaktoren die Genexpression, oder, genauer gesagt, wirken sich epigenetische Modifikationen aufgrund von Umwelteinflüssen auf epigenetische Variationen in der Genexpression aus. Das bezeichnen Weaver et al. als »an intermediate process that imprints dynamic environmental experiences on the fixed genome, resulting in stable alterations in phenotype.« (ebd.) Die Umwelteinflüsse wirken also über oder durch epigenetische Mechanismen auf das Gen. Somit ist Epigenetik hier zwischen Gen und Umwelt positioniert, wie sich ebenfalls in ihrer Rolle als Übersetzerin oder Vermittlerin ausdrückt. Epigenetik steht auch in der Studie von Weaver et al. zwischen Gen/Umwelt und Natur/Kultur und nimmt eine Vermittlerinnenrolle ein.

Neben der Übersetzer- und Vermittlerinnenrolle der Epigenetik lässt sich aus der Textanalyse von Weaver et al. (2004) resümieren, dass die Mütter nicht bloß zentraler Einflussfaktor sind, sondern für die Stressbewältigungsfähigkeit des Nachwuchses verantwortlich gemacht werden. Das mütterliche Pflegeverhalten spielt eine Rolle in biologistischen und deterministischen Argumentationen, ermöglicht aber auch, die binäre Grenzsetzung von Gen/Umwelt oder Natur/Sozialem aufzuweichen, und deutet damit auf ambivalente Wechselverhältnisse hin.

## 4.5 Gapp et al.: Implications of sperm RNAs of the effects of early trauma

Die Studie »Implications of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice« wurde 2014 von Katharina Gapp und acht Kolleg\_innen aus Forschungseinrichtungen in Cambridge (UK), Genf und Zürich (Schweiz) in der Nature Neuroscience veröffentlicht und untersucht ebenfalls Nagetiere. Sie umfasst fünf Seiten. Über die Homepage der Zeitschrift ist eine zusätzliche Datei mit Abbildungen abrufbar, die hier jedoch keine Beachtung finden.

### 4.5.1 Zusammenfassung der Studie

Gapp et al. gehen der Frage nach, welche Bedeutung sncRNA<sup>11</sup> im Sperma von Mäusen bei der Übertragung von Effekten hat, die durch traumatischen Stress be-

---

<sup>11</sup> Hinter der Abkürzung steht die Bezeichnung >short non-coding RNA, also kurze nicht-codierende RNA. Dies bezeichnet verschiedene RNAs, unter anderem die hier untersuchten miRNA und piRNA, die nicht – anders als etwa mRNA – in Proteine übersetzt werden.

dingt sind. Gapp et al. nehmen an, dass die sncRNA im Sperma als Übermittlerin fungiert: Durch die sncRNA würden Umwelteinflüsse auf das Genom einwirken und so Verhaltensänderungen und Modifikationen im Stoffwechsel der nachfolgenden Generationen ausgelöst. Dies prüften Gapp et al. am Mausmodell mit Hilfe verschiedener (Verhaltens-)Tests. Zunächst wurde die sncRNA im Spermium von Mäusen in einer Sequenzierung untersucht, in denen zahlreiche Populationen kurzer RNAs gefunden wurden, wie zum Beispiel miRNA und piRNA (vgl. Gapp et al. 2014: 667).<sup>12</sup> Danach beschäftigten sich die Forscher\_innen mit dem Effekt der Auswirkungen von frühem traumatischem Stress auf die sncRNA im Sperma, in dem die Tiere unvorhergesehener mütterlicher Separation sowie unvorhergesehenem mütterlichem Stress ausgesetzt wurden. Dies wird in der Studie als »unpredictable maternal separation combined with unpredictable maternal stress« (ebd.) und mit MSUS abgekürzt. Es wird untersucht, welche Verhaltensänderungen jene Mäuse aufzeigten, was durch weitere Tests veranschaulicht werden konnte.

Im »elevated plus maze«-Test (ebd.), der auf der Abneigung von Mäusen, offene und unbekannte Plätze zu begehen, aufbaut, zeigten die MSUS-Mäuse kürzere Wartezeiten, auf die offenen Plätze zu gehen. Die Forscher\_innen sehen hierin Hinweise für eine geringere Angstreaktion im Verhalten der Mäuse. Ähnliches zeigt sich in zwei weiteren Tests: In der Licht-Dunkelheit-Box verbringen die MSUS-Mäuse mehr Zeit im hellen Teil der Box als die Kontrollgruppe. Im »Porsolt force swim test« (ebd.: 668) schwammen die MSUS-Mäusemännchen zudem länger als die Kontrollgruppe. Als auffällig wird beschrieben, dass diese Verhaltensmerkmale in der nächsten Generation (F2) wieder auftreten. Da man davon ausgeht, dass früher Stress den Stoffwechsel reguliere, so Gapp et al., untersuchten sie zudem den Glucosestoffwechsel der Mäuse. Veränderungen waren dabei in den Nachfahr\_innen der Stress ausgesetzten Mäuse stärker erkennbar als in den MSUS-Mäusen selbst (ebd.).

Weil die Veränderungen der MSUS-Mäuse an die Nachkomm\_innen vererbt wurden, erforschten Gapp et al. die Beteiligung der sncRNAs der Spermien. Es wurde deutlich, dass viele miRNA hochreguliert waren, das heißt die Anzahl der Rezeptoren war im F1 MSUS Spermium erhöht. Gapp et al. schließen daraus, dass die Trennung von der Mutter oder mütterlicher Stress (MSUS) mehrere sncRNA-Populationen beeinflussen. Zudem war die miRNA der MSUS-Mäuse im Blutserum verändert sowie in Gehirnregionen, die als in Stressverarbeitung involviert gelten. Veränderungen zeigten sich auch im miRNA des Bluts und des Hippocampus der F2-MSUS-Mäuse, nicht aber in deren Sperma. Die miRNA der Enkelgeneration (F3) wies keine Modifikationen auf. Die Forscher\_innen schlussfolgern, dass Veränderungen der miRNAs in den Folgegenerationen mittels anderer nicht-genomischer oder epigenetischer Markierungen vererbt werden, zum Beispiel durch

12 Diese beiden RNA-Formen stehen für »microRNA« und »piwi-interactingRNA«.

DNA-Methylierung oder posttranskriptionale Histonmodifikationen, und nicht mehr durch modifizierte sncRNA in Spermazellen.

Schließlich untersuchten Gapp et al. den kausalen Zusammenhang von Sperma-RNA und dem Effekt von MSUS über mehrere Generationen hinweg, indem sie Wildtypen von Mäuseweibchen mit RNA-Spermien der MSUS-Männchen befruchteten. Ihre Nachkomm\_innen, die »MSUS RNAinj mice« (ebd.: 669), wiesen die gleichen Verhaltensänderungen auf wie die ursprüngliche FS-Generation und ebenfalls niedrigere Insulin- und Glucoselevel. Der Nachwuchs der MSUS RNAinj Mäuse zeigte außerdem depressives Verhalten, was auf die Übertragung der Effekte durch injizierte Sperma-RNA hinweise, so die Autor\_innen.

Gapp et al. schließen aus ihren Untersuchungen, dass RNA-abhängige Prozesse zur Übertragung von erworbenen Merkmalen und Umwelteinflüssen bei Säugetieren beitragen. Sie betonen die Relevanz von sncRNA und ihre Sensibilität gegenüber fruhem Stress. Die Identifizierung von miRNA als Vermittlerin dieser Effekte ermögliche zudem, molekulare Marker für traumatischen Stress zu bestimmen und für die Diagnose von Stressdispositionen und stressbedingten ›Störungen‹ bei Menschen zu nutzen.

#### **4.5.2 Über die Zusammenhänge von sncRNA, Sperma und traumatischen Stresserfahrungen**

In die Analyse steige ich mit der Frage ein, welches Verständnis die Autor\_innen von Epigenetik haben. Dabei ist zunächst auffällig, dass der Begriff nur zweimal benutzt wird. Einmal werden »epigenetic regulation«, ein anderes Mal »epigenetic marks« (ebd.) vermutet. Ziel der Studie war es, die Beteiligung von sncRNA im Sperma der MSUS-Mäuse an der Weitergabe von veränderten Merkmalen zu klären. Die Autor\_innen zeigen, dass miRNAs hochreguliert und somit verändert sind. Die genaue Ursache kennen sie nicht (vgl. ebd.). Epigenetik wird als potentieller Faktor betrachtet, der miRNAs verändert. Möglicherweise kommt es also durch epigenetische Regulation zur Hochregulierung von miRNAs. Die Ergebnisse der Studie sind aber auch so zu interpretieren, dass die Veränderungen der miRNAs im sncRNA der Spermien selbst eine epigenetische Regulation sind.

Die Veränderungen treten auch in der F<sub>2</sub>-Generation auf, jedoch nur in der miRNA des Blutserums und des Hippocampus, nicht mehr im Spermium. Veränderte Merkmale in Verhalten und Stoffwechsel treten aber immer noch in der F<sub>3</sub>-Generation auf. Daher nehmen die Autor\_innen an, dass die Veränderungen im miRNA Level in der F<sub>2</sub>-Generation möglicherweise »transferred to other non-genomic or epigenetic marks« (Gapp et al. 2014: 669) werden. Während zuvor die Epigenetik als mögliche Ursache für Veränderungen und als Regulatorin bezeichnet wurde, wird sie an dieser Stelle als Veränderungen übertragende und beibehaltene Markierung beschrieben. Die Verhaltensänderungen und Veränderungen im

Stoffwechsel würden demnach in der F<sub>1</sub> und F<sub>2</sub> Generation durch hochregulierte miRNAs bedingt. In der F<sub>3</sub>-Generation müssten sich diese Modifikationen hingegen auf epigenetische Markierungen übertragen haben. Wie genau dies passiert, ist nicht geklärt. Gapp et al. vermuten, dass »epigenetic marks, such as DNA methylation or histone post-translational modifications« (ebd.) eine Rolle spielen. In der Enkelgeneration ist die miRNA nicht mehr hochreguliert. Die Merkmalsänderungen zeigen sich jedoch nach wie vor, möglicherweise aufgrund modifizierter Methylierung oder posttranslationaler Histonmodifikation. Die miRNAs spielen dann keine Rolle mehr und haben ihren Status an DNA-Methylierung und Histone abgegeben, die als potentielle Ursache »for maintenance and further transmission« (ebd.) beschrieben werden. Während die Epigenetik als Regulation bereits in der F<sub>1</sub>-MSUS-Maus als ein möglicher Grund für Veränderungen der miRNA Erwähnung findet, kommen DNA-Methylierung und Histonmodifikation, beschrieben als epigenetische Markierungen, erst in der F<sub>3</sub>-Generation als potentielle Träger der Verhaltens- und Stoffwechseländerungen zum Tragen. Abgesehen davon, dass die tatsächliche Bedeutung und Beteiligung der Epigenetik nicht geklärt ist, wird sie in den nur zwei Nennungen auf unterschiedlichen Ebenen wirkend und mit verschiedenen Funktionen in der Studie beschrieben.

Gapp et al. sehen einen Zusammenhang zwischen frühem Stress und Verhaltens- sowie Stoffwechseländerungen mit veränderten miRNAs in den sncRNAs im Spermium. Sie können zeigen, dass die miRNAs verändert sind, wodurch ist jedoch unklar, möglicherweise durch epigenetische Regulation. Dann stünde die Epigenetik auch in dieser Studie zwischen dem Umwelteinfluss, den molekularbiologischen sowie den phänotypischen Veränderungen. Abgesehen davon, dass auch andere Regulationen als Ursache vorstellbar sind, ist nicht eindeutig, wo und wann diese einsetzen oder wirken. Vermutlich stehen sie zwischen dem Umwelteinfluss Stress und der veränderten miRNA. Wie es dann von dieser zu phänotypischen Veränderungen kommt, bleibt ebenfalls unbeantwortet. Auch in dieser Studie sind Korrelationsanalysen die zentrale Methode. Zudem bleibt unbeschrieben, wie es zu möglichen epigenetischen Markierungen kommt, die als »Platzhalterinnen« für die Ursachen oder phänotypischen Veränderungen in der F<sub>3</sub>-Generation dienen. Im Vergleich zu den F<sub>1</sub>- und F<sub>2</sub>-Generationen scheint die epigenetische Markierung in F<sub>3</sub> sowohl den Stress zu ersetzen, den F<sub>1</sub> erlebt hat, als auch die modifizierte miRNA, auf den sich Stress auswirkt und über die er auch in der F<sub>2</sub>-Generation zu Merkmalsänderungen führte. In der epigenetischen Markierung der Enkelgeneration verschmelzen Umwelteinfluss und biologische Veränderungen. Epigenetik als Mittlerin zwischen Natur und Kultur verbindet beide Sphären miteinander.

Bereits in der Überschrift der Studie wird von »transgenerational inheritance« gesprochen und wie beschrieben werden Merkmalsänderungen in drei Generationen aufgezeigt. Die Überschrift deutet an, dass die transgenerationale Vererbung

der Effekte von frühen traumatischen Erfahrungen im Fokus des Interesses steht. Gapp et al. schreiben: »sncRNAs are abundant in the mature sperm in mammals and may therefore convey transgenerational inheritance.« (ebd.: 667) Diese Wortwahl ist interessant, denn demnach ist die sncRNA im Spermium Überträgerin (»convey«) der Vererbung, eine Dopplung, kann man Übertragung und Vererbung doch auch synonym verstehen. Hier wird jedoch scheinbar das veränderte Merkmal mit der transgenerationellen Vererbung gleichgesetzt, denn im weiteren Verlauf wird der sncRNA die Rolle der Mittlerin zwischen Gen und Umwelt zugeschrieben. Etwas später schreiben die Autor\_innen, »traits induced by MSUS are transmitted to the progeny« (ebd.: 669) und im gleichen Abschnitt ist die Rede von »transmission«. Das heißt, es werden sowohl Vererbung als auch äußere Einflussfaktoren als übertragend beschrieben.

Abschließend betrachte ich die Verwendung des Umweltbegriffs in der Studie. Früher traumatischer Stress wird als Umweltfaktor untersucht und dieser im Mausmodell simuliert, indem Mäuse unvorhergesehener Segregation von der Mutter ausgesetzt wurden sowie unvorhergesehenem mütterlichem Stress. Im Methodenteil der Studie wird die Behandlung der Mäuse beschrieben: Die Muttertiere wurden in den ersten 14 Tagen nach der Geburt täglich drei Stunden von ihrem Nachwuchs getrennt. Die temporäre Trennung der Jungen von der Mutter, bei der vermutlich daraufhin ebenfalls Stress ausgelöst wurde, wird als frühe traumatische Erfahrung bezeichnet und in der Abkürzung ›MSUS‹ formalisiert. Inwiefern eine solche Gleichsetzung mit dem Begriff des Traumas üblich ist, wird nicht erläutert. Zudem sehen sich die Forscher\_innen in der Lage, den Umweltfaktor Stress experimentell zu ersetzen: Durch die Injektion von Corticosteron, ein für den Glucosestoffwechsel relevantes Steroidhormon, ahmen sie den Einfluss von traumatischem Stress nach (vgl. ebd.).

Die Rolle von Umwelteinflüssen wie traumatischem Stress im frühen Leben wird allgemein als kritisch in Bezug auf Krankheitsrisiken und -vererbung beschrieben und nicht nur die genetische Ausstattung als ausschlaggebend. Die Autor\_innen räumen dazu ein: »How [environmental factors, L.K.] mediate their influence is poorly understood, but likely involves non-genetic mechanism.« (ebd.: 667) Dabei fallen zwei Dinge auf: Erstens ist eine Formulierung gewählt, die jene Umwelteinflüsse als aktiv handelnde beschreibt (»they mediate«). Das erweckt den Anschein, dass die Einflussfaktoren eigenständige Akteure sind. Den Eindruck macht es auch bei der sncRNA, wenn Gapp et al. »their sensitivity to early traumatic stress« (ebd.: 669) schreiben. Zweitens ist bemerkenswert, dass Studien wie die von Gapp et al. einen großen Wissensfortschritt und Erkenntnisgewinn postulieren, wenn sie schreiben, dass Effekte äußerer Einflüsse wie Stress vererbt werden. Zugleich wissen sie nicht genau, wie dies abläuft. Die Forschenden untersuchen den Einfluss eines Faktors im Mausmodell und die Rolle der sncRNAs im Sperma dabei, stellen mittels Korrelationsanalysen durch Verhaltenstests und Glucoseun-

tersuchungen Zusammenhänge her, können aber keine Aussage über den Einfluss der Umwelt auf Merkmalsänderungen liefern. Vielmehr betonen sie »sncRNA are potential mediators of gene-environment interactions that can relay signals from the environment to the genome and exert regulatory functions on gene activity.« (ebd.: 667) Die sncRNAs werden demnach als Mittlerinnen und Überträgerinnen zwischen Umwelt und Gen(-aktivität) charakterisiert und als Schlüssel zur Vermittlung beider Sphären beschrieben, ohne dass ihre Funktion final geklärt wird (vgl. Krall 2018: 16).

In dieser Studie wird der untersuchte Umweltfaktor klar benannt und die Wirkung frühen Stresses auch erforscht. Sein Einfluss zeigt sich scheinbar auf biologischer (Stoffwechsel und Insulinlevel) und auf sozialer Ebene (Verhalten). Die MSUS-Mäuse der F<sub>2</sub>-Generation weisen niedrigere Glucose- und Insulinlevel auf. Die Verhaltensänderungen in den drei Tests und das dort gezeigte weniger ängstliche Verhalten manifestierten sich hingegen in F<sub>1</sub> und F<sub>2</sub>. Somit wirkt sich der Umweltfaktor Stress phänotypisch in den Stress ausgesetzten Mäusen ausschließlich im Verhalten aus, beziehungsweise in der F<sub>2</sub>-Generation in Verhaltens- und Stoffwechselveränderungen. Interessant ist dabei die Bedeutung des Umweltfaktors ab der F<sub>2</sub>-Generation, die dem Stress nicht mehr selbst ausgesetzt sind, jedoch ähnliche Merkmalsänderungen aufzeigen. Der Umweltfaktor hat sich demnach in der F<sub>1</sub>-Generation materialisiert, so dass seine Effekte noch in den nächsten beiden Generationen wirken, ohne dass der Umwelteinfluss bei ihnen vorhanden ist. Die Autor\_innen können den genauen Einfluss nicht klären, gehen aber davon aus, dass Gene und Umwelt zusammenhängen und sich beeinflussen: »(sncRNA) are potential vectors at the interface between genes and environment« (Gapp et al. 2014: 667).

Ein wesentlicher Befund dieser Textanalyse ist, dass Epigenetik hier als Überträgerin und Vermittlerin mehrfach die Position zwischen Körperaußen/Körperinnen, Natur/Kultur und mehreren Generationen einnimmt. Besonders die RNA nimmt eine zentrale Rolle ein, da sie die Mittlerin zwischen Genen und Umwelt ist. Außerdem wurde eine Formulierung gewählt, durch die sncRNAs als Aktuere aufgefasst werden können (vgl. ebd.: 669). Auch Gapp et al. weisen auf viele offen gebliebene Fragen und Wissenslücken hin. Zu bemerken ist, dass sie die Bedeutung von Mäusesperma und somit der väterlichen Linie ins Zentrum rücken. Dies scheint jedoch nur für die Übertragung epigenetischer Markierungen zu gelten, nicht etwa für die Auslöser, denn wie auch bei Weaver et al. (2004) wird der Kontakt zur und die Pflege durch die Mutter zentral gesetzt. Hier stehen zudem transgenerationale Effekte und Veränderungen über drei Generationen im Zentrum der Forschung, was weitere Auseinandersetzungen mit zeitlichen Dimensionen und der Vorstellung davon, was und wie weitergegeben wird, ermöglicht.

