

Der mütterliche Ernährungsstil und die Gesundheit der Nachkommen

# Fast Food macht den Embryo krank

ANETTE CHRIST



Boris Gonzalez auf [www.pixabay.com](http://www.pixabay.com).

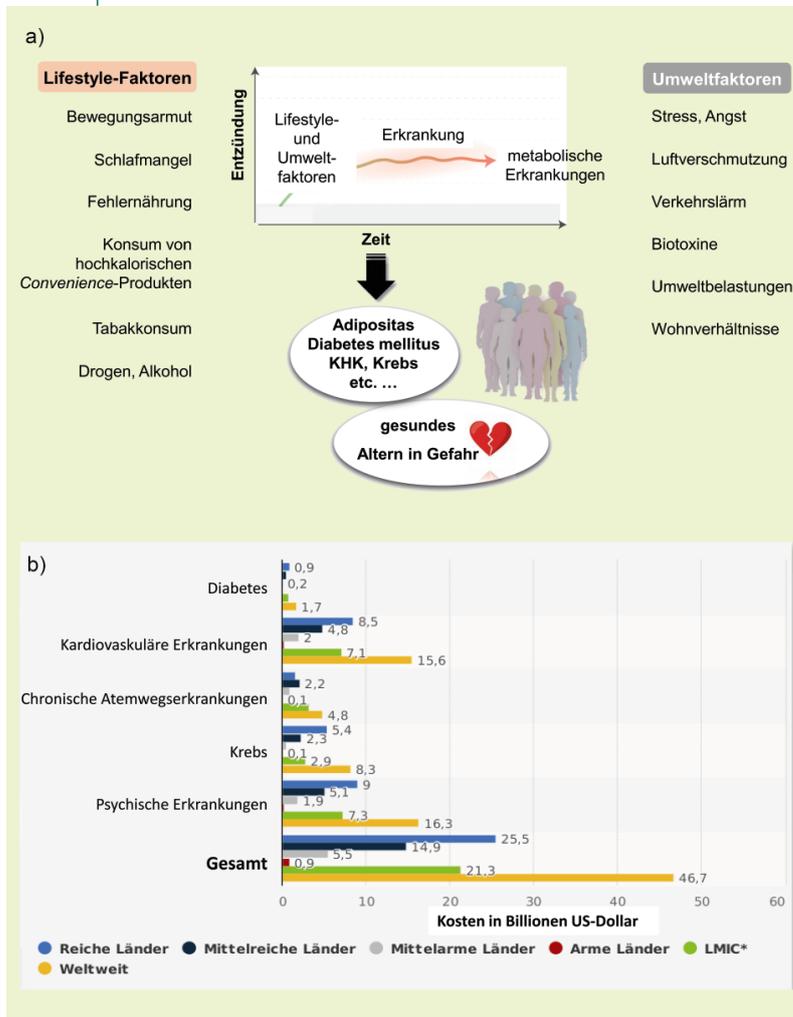
*Die Umgebung im mütterlichen Uterus hat einen starken Einfluss auf den heranwachsenden Embryo und auf die Gesundheits- bzw. Krankheitsentwicklung in seinem späteren Leben. In diesem Zusammenhang ist auch die Rede vom Konzept der in utero-Entwicklungsprogrammierung bzw. der entwicklungsbedingten Ursprünge von Gesundheit und Krankheit während der Embryonalentwicklung (Hypothese des fetalen Ursprungs). Vor allem Ernährungsmuster der Mutter beeinflussen den Entwicklungsverlauf des Embryos durch eine Veränderung von dessen ► Epigenom. So kann der permanente Konsum von hochkalorischen ungesunden Convenience-Produkten während der Schwangerschaft dazu führen, dass die Nachkommen ein erhöhtes Risiko haben, im Jugend- und Erwachsenenalter Stoffwechselerkrankungen wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und Herz-Kreislauferkrankungen zu entwickeln. Momentan wird daran geforscht, welche nahrungsassoziierten Programmierungsfaktoren einen Einfluss auf das Epigenom des Embryos und auf zukünftige Generationen und deren Gesundheitszustand haben könnten.*

**A**dipositas und assoziierte chronisch-metabolische Erkrankungen stellen weltweit die größte Herausforderung für die Gesundheitssysteme im 21. Jahrhundert dar. Schon jetzt hat die Zahl der Adipösen im Erwachsenenalter globale pandemische Ausmaße erreicht. Laut WHO haben sich die weltweiten Fälle von Adipositas und die damit verbundenen Stoffwechselerkrankungen seit 1975 bis 2016 fast verdreifacht. Dies betrifft nicht mehr nur die Erwachsenen, sondern mehr und mehr auch Kinder und Jugendliche. Rund 80 Prozent der weltweiten Todesfälle gehen schon jetzt auf Adipositas und die damit assoziierten metabolischen Lifestyle-Erkrankungen zurück [1] (Abbildung 1). Im Jahr 2014 wurde der EU-Aktionsplan zu Childhood Obesity ins Leben gerufen – mit dem übergreifenden Ziel, den Anstieg von Übergewicht und Adipositas zu minimieren. Adipositas ist das Resultat eines komplexen Zusammenspiels von genetischen, umweltbedingten und sozioökonomischen Faktoren [2]. Genomweite Assoziationsstudien haben gezeigt, dass weniger als 20 Prozent des Adipositasrisikos auf konservierte genomische Variationen zurückzuführen sind und somit der Großteil der Heritabilität noch offen ist. Jüngste Studien belegen den Einfluss von Verhaltens- und Umweltfaktoren (u. a. Ernährung, Bewegung, Alkohol- und Tabakkonsum, Schlaf, Stress, und eine Reihe weiterer sozioökonomischer und ökologischer Faktoren) auf das Genom und die Genexpression [3].

## Einfluss einer ungesunden Ernährungsweise auf den Embryo

Gen-Umwelt-Wechselwirkungen und umweltbedingte ► epigenetische Modifikationen beeinflussen die individuelle Gensignatur schon während der Embryonalentwicklung bis hin ins Erwachsenenalter und bieten eine Erklärung für die fehlende Heritabilität, die mit dem erhöhten Risiko für Adipositas assoziiert ist. Die Erkenntnis, dass die Ernährungsweise molekulare und epigenetische Veränderungen hervorruft, welche mit der Entwicklung chronischer Stoffwechselerkrankungen verknüpft sind, ist für die Gesellschaft von enormer Bedeutung. Das Bewusstsein für Gen-Umwelt-Interaktionen und langfristige Veränderungen der Genmuster lassen vermuten, dass metabolische

**ABB. 1 | METABOLISCHE LIFESTYLE-ERKRANKUNGEN**



**a) Einfluss von Lifestyle- und Umweltfaktoren auf die Entstehung von chronischen metabolischen Erkrankungen. b) Kostenkalkulation für nicht übertragbare chronische Erkrankungen weltweit für den Zeitraum von 2011 bis 2030 (in Billionen US-Dollar); KHK: koronare Herzerkrankung. LMIC: Low and low middle income countries. Quelle: World Economic Forum – Harvard University, Statista 2018.**

Dysfunktionen über Generationen hinweg weitergegeben werden, und Folgegenerationen somit ein erhöhtes Risiko zur Krankheitsanfälligkeit besitzen [4]. Der generelle Lebensstil der Eltern vor, aber vor allem der mütterliche Lebensstil während der Schwangerschaft, sind daher von enormer Bedeutung für das embryonale Epigenom und schädliche epigenetische Veränderungen der Nachkommen (Abbildung 2). Auf die Zeit während der Schwangerschaft und die damit assoziierten Auswirkungen auf die Gesundheit bzw. Krankheitsentwicklung eines Individuums vom Säuglingsalter bis zum Erwachsenenalter bezieht sich David Barkers Hypothese des fetalen Ursprungs. Das Ausmaß der Auswirkungen ist durch drei Merkmale gekennzeichnet: (1) die Latenz, (2) die Persistenz und (3) die (epi-)genetische Programmierung [5]. Damit grenzt sich Barkers Hypothese von der Hypothese des entwicklungsbedingten Ursprungs von Gesundheit und Krankheit, die die Umweltbedingungen vor und unmittelbar nach der Geburt betont, ab.

Es ist nach wie vor ungeklärt, welche Nahrungsmetabolite einen Einfluss auf die Entwicklungsprogrammierung des Embryos haben, ob es zu einer permanenten Umprogrammierung und damit zu einer assoziierten transgenerationalen Weitergabe kommt und ob diese Prozesse durch Lebensstilinterventionen, z. B. einem bewussten gesunden Ernährungsverhalten, rückgängig zu machen sind.

### Die epigenetische transgenerationale Vererbung

Die Anzahl an veröffentlichten Studien, die sich mit der epigenetischen transgenerationalen Vererbung beschäftigen, hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Viele Studien haben bestätigt, dass die Exposition gegenüber diversen Stimuli, u. a. schädliche Umwelteinflüsse, Biotoxine und Nahrungsmetabolite, während der Schwangerschaft *in utero* epigenetische Veränderungen hervorrufen [3, 6]. Eine der ersten Beobachtungsstudien, die die Umwelt-Gen-Interaktion untersuchte, zeigte, dass das Fungizid Vinclozolin, wenn ihm trächtige Ratten ausgesetzt waren, DNA-Methylierungsveränderungen in der Keimbahn förderte [7]. Die Exposition gegenüber weiteren Umwelteinflüssen, wie Hitze, Salzstress, chronischem Stress und Trauma, einer hochkalorischen fettreichen Diät, Ernährungs-mangel, Diabetes mellitus Typ 2 und Gestationsdiabetes, Alkohol- und Tabakmissbrauch und einer Vielzahl an Fungiziden, Herbiziden und Pestiziden (u. a. Atrazin, Glyphosat, Bisphenol A, Diethyltoluamid, Dichlorodiphenyltrichloroethan) führten in Tierversuchsmodellen mit Mäusen und Ratten zu epigenetischen transgenerationalen Modifikationen, die mit einem erhöhten Schadensrisiko und der Entwicklung diverser Erkrankungen in der Folgegeneration einhergingen [6]. Unter anderem wurden Hodenanomalien, Prostata-, Eierstock- und Gebärmuttererkrankungen, stoffwechselassoziierte Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Anomalien des Immunsystems und Tumorentwicklungen in den Nachkommen beschrieben.

### IN KÜRZE

- Bis zu einem Drittel der Frauen im reproduktiven Alter sind übergewichtig oder adipös und initiieren dadurch vermutlich einen **generationenübergreifenden Zyklus von chronischen Stoffwechselstörungen**.
- Die Nährstoffversorgung während der Schwangerschaft beeinflusst potenziell die **Anfälligkeit für Krankheiten** im Jugend- und Erwachsenenalter der Nachkommen.
- Nährstoffe greifen in das **Epigenom des heranwachsenden Embryos** ein: Der permanente Konsum von Fast Food beeinflusst den zellulären Metabolismus, die epigenetische Maschinerie und verändert letztlich das Genom des heranwachsenden Embryos und das seiner Nachkommen.
- Welche Nahrungsmetabolite einen Einfluss auf die Entwicklungsprogrammierung des Embryos haben, ob es zu einer **permanenten Umprogrammierung** kommt oder ob diese Prozesse reversibel sind, wird momentan erforscht.



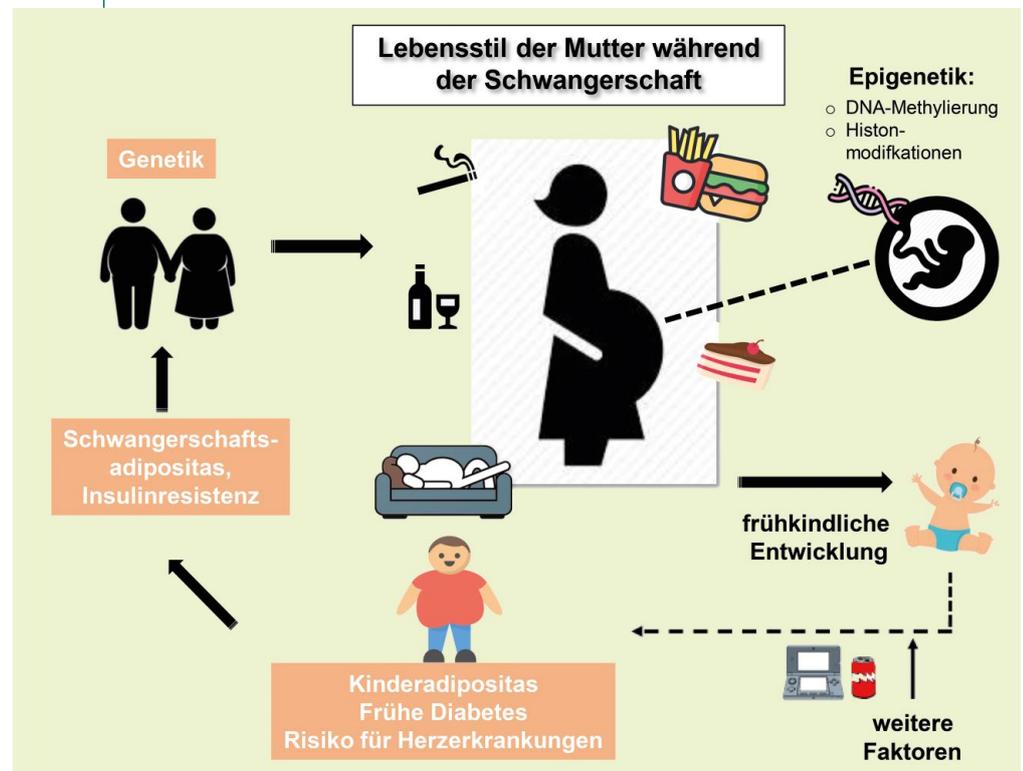
Die meisten bisher veröffentlichten epidemiologischen Langzeitstudien (meist in Tierversuchsmodellen etabliert) haben den Einfluss diverser Diäten (Mangeldiäten, hochkalorische fettreiche Diäten, zucker- und cholesterolreiche Diäten, pflanzenbasierte Diäten etc.) während der Schwangerschaft auf die Nachkommen untersucht [3, 4]. Unter anderem wurde gezeigt, dass Kinder, die mit einem geringen Geburtsgewicht geboren wurden, eine erhöhte Anfälligkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen und Stoffwechselstörungen im adulten Alter aufwiesen [8]. Zudem besagt die „Sparsamkeits-Phänotyp-Hypothese“, dass eine schlechte fetale Ernährung im Erwachsenenalter zu erhöhter Adipositas mit verminderter Fettmobilisierung und Diabetes mellitus Typ 2 führt. Ursprünglich wurde vermutet, dass dieser Genotyp sich einen evolutionären Vorteil in der Energiespeicherung unter Hungersnotbedingungen verschafft, sich aber letztlich bei Nahrungsüberschuss nachteilig auswirkt [8]. Andererseits führte der mütterliche Konsum einer hochkalorischen fettreichen Diät in den Nachkommen zu einem erhöhten Körpergewicht und metabolischen Dysfunktionen im Fettgewebe, der Leber und der Bauchspeicheldrüse (Glukosetoleranz, Hyperglykämie, hepatische Insulinresistenz, metabolisches Syndrom). Eine Reihe von Genen (*Caln1*, *Irf1*, *Iqsec3*, *Mycbp2*, *Tmem236*), die mit metabolischen Funktionen und einer metabolischen Homöostase assoziiert sind, zeigten in den Nachkommen ein verändertes DNA-Methylierungsmuster [3, 4]. Ob dies auch mit den beschriebenen metabolischen Dysfunktionen zusammenhängt, bleibt zu untersuchen.

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Studien, dass Lifestyle- und ernährungsbedingte epigenetische Mechanismen, die einen Einfluss auf die Entwicklungs- bzw. Neuprogrammierung des heranwachsenden Embryos ausüben, mit dem Krankheits- oder Gesundheitsgeschehen in den Nachkommen zusammenhängen. Während der Embryonalentwicklung gibt es also kritische Zeitfenster, die sensibel auf Umwelteinflüsse wie das mütterliche Ernährungsverhalten reagieren, das Epigenom langfristig beeinflussen, und u. a. das Risiko für Adipositas und damit assoziierte Komorbiditäten im späteren Leben erhöhen [3–6].

### Epigenetische Mechanismen und ihre Auswirkungen

Epigenetische Mechanismen erlauben es einem Organismus, sich flexibel an Umgebungsveränderungen anzupassen.

ABB. 2 | EPIGENETISCHE TRANSGENERATIONALE VERERBUNG



Ein ungünstiger Lebensstil der Mutter während der Schwangerschaft prädisponiert sowohl die Mutter als auch das Kind für ungünstige Schwangerschaftsergebnisse – ein transgenerationaler Kreislauf von Adipositas und damit assoziierten chronischen Stoffwechselerkrankungen entsteht. Quelle: adaptiert nach [18].

Letztlich kommt es durch ein verändertes zelluläres Epigenom zu einer veränderten Genexpression, ohne dabei den genetischen Code zu verändern. Bestimmte Histon- und DNA-modifizierende molekulare Faktoren und Enzyme regulieren je nach Umweltstimulus die genomische Aktivität [9, 10]. Zu den epigenetischen Modifikationen zählen (1) die DNA-Methylierung von CpG-(Cytosin-Phosphorus-Guanin)-Dinukleotidreichen Bereichen der DNA, (2) Histonmodifikationen durch Histon-modifizierende Enzyme und (3) nicht-kodierende Ribonukleinsäuren (RNAs) (Abbildung 3). DNA-Methylierungsprozesse regulieren unter normalen Umständen die Zellentwicklung, die Zellhomöostase und weitere Zellfunktionen (u. a. die Genexpressionskontrolle, die Regulation der Chromatinstruktur und die Inaktivierung des X-Chromosoms in weiblichen Zellen). Unter homöostatischen Bedingungen ist die DNA-Methylierung gut ausbalanciert. Umweltfaktoren beeinflussen jedoch durch eine Veränderung der Methylaseaktivität (Anhängen von Methylresten an die CpG-reichen DNA-Bereiche) oder der Demethylaseaktivität (Abspalten von Methylresten in den CpG-reichen DNA-Bereichen) immer wieder das Epigenom und folglich das Genexpressionsmuster. Die Änderungen verbleiben dabei teils stabil und dauerhaft [10].

Die mit einem grünen Pfeil markierten Begriffe werden im Glossar auf Seite 236 erklärt.

Histonmodifikationen sind komplex und werden wie bereits erwähnt durch modifizierende Enzyme (u. a. Deacetylasen und -methylasen, sowie Acetyltransferasen und Methylasen) induziert. Vor allem an Promoter- und Enhancer-spezifischen Genomstellen werden Histone durch das Anhängen oder Abspalten von Aminosäureresten (Lysin, Arginin), sowie Methyl- und Acetylgruppen an ihren N-terminalen Schwänzen modifiziert. Diese epigenetischen Modulationen regulieren die Chromatinstruktur und damit den Zugang der Transkriptionsmaschinerie zu den Promotoren und folglich die Transkriptionsaktivität innerhalb einer Zelle. Allgemein haben diese Modifikationen eine wichtige Funktion bei verschiedenen zellulären Prozessen, wie z. B. der Regulation der Gentranskription, DNA-Reparaturprozessen, dem Zellzyklus und der zellulären Stoffwechselkontrolle [9].

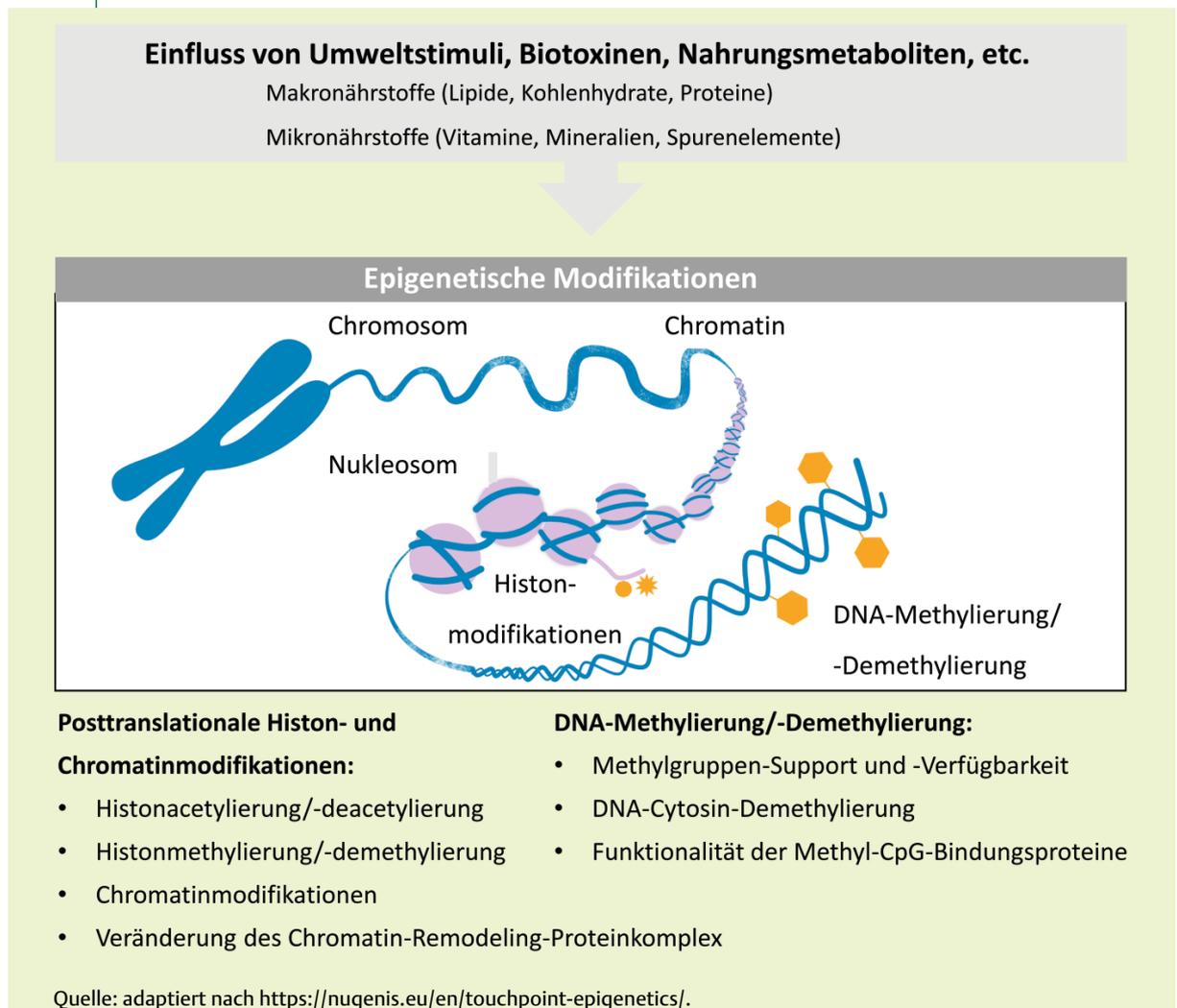
Die Embryonalentwicklung ist durch die Fähigkeit gekennzeichnet, auf Umweltveränderungen durch die beschriebenen epigenetischen Prozesse sehr plastisch zu

reagieren. Je nach Umweltstimulus kann dies dem sich entwickelnden Organismus während der Embryogenese Vorteile bringen, die überlebensnotwendig sind. Eine unausgewogene Ernährung oder bestimmte Umwelttoxine können diese Prozesse allerdings stören oder negativ beeinflussen und die DNA-Methylierungsmuster sowie Histone dauerhaft und nachteilig verändern. Generell haben Ernährungsmuster wie der Konsum von hochkalorischen und fettreichen Diäten, bestimmte Makro- und Mikronährstoffderivate (u. a. Betain, Cholin und Methionin), Vitamine (Vitamine des B-Komplexes, Folsäure, Vitamin D, Retinsäure) und sekundäre Pflanzenstoffe (Phytochemikalien: (Poly-)Phenole, Terpene, Carotinoide, Alkaloide und Aminosäuren) einen starken Einfluss auf das Epigenom [11].

### Ernährungsmuster und ihre Effekte auf das embryonale Epigenom

Diverse publizierte Studien unterstützen mittlerweile die Hypothese, dass hochkalorische fettreiche Diäten während

**ABB. 3 | MÖGLICHE EFFEKTE VON NAHRUNGSMETABOLITEN AUF DAS EPIGENOM UND EPIGENETISCHE PROZESSE**





der Schwangerschaft den Stoffwechsel des Neugeborenen verändern. So zeigten Neugeborene von adipösen Eltern ein verändertes DNA-Methylierungsmuster in stoffwechselbezogenen Genen (Insulinrezeptorgen, Leptinrezeptorgen, Proopiomelanocortin-(POMC)-Gen, Neuropeptid-Y-Gen), welche das Körpergewicht, den Lipidstoffwechsel, die Insulinsekretion und die Energiehomöostase regulieren [12]. Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen, war mütterliche Unterernährung mit einer Insulinresistenz in den Nachkommen assoziiert, was auf eine Dysfunktion der  $\beta$ -Zellen (Abnahme der Zellmasse und beeinträchtigte Insulinsekretion) im Pankreas zurückzuführen ist [8].

Die Menge bzw. der Anteil von kurz- und langkettigen, sowie gesättigten und ungesättigten Fettsäuren, die mit der Nahrung aufgenommen werden, hat einen starken Einfluss auf den DNA-Methylierungszustand und die Expression relevanter Gene, die in metabolische Prozesse involviert sind [13]. Vor allem der primäre Konsum gesättigter Fette und Transfette während der Schwangerschaft ist mit schädlichen Auswirkungen auf die embryonale Programmierung sowie dem erhöhten Risiko, im späteren Erwachsenenalter kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln, assoziiert. Im Gegensatz dazu wirkte sich die Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren aus nativem Olivenöl und Nüssen vorteilhaft auf den DNA- und Histon-Methylierungs- und Acetylierungszustand heranwachsender Embryonen aus und bewahrte nicht nur die metabolische Homöostase, sondern minimierte auch systemische Entzündungsreaktionen im Erwachsenenalter [13]. Auch die Nahrungsergänzung mit Fischöl während der Schwangerschaft wirkte sich über zwei Generationen vorteilhaft auf die DNA-Methylierungsmuster in der Leber aus, und korrelierte mit verminderten Lipidkonzentrationen im Blut, und einer erhöhten Insulinsensitivität. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass hohe Glukosespiegel während der Schwangerschaft das Risiko in den Nachkommen erhöhen, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken [13].

Auch die ausreichende Versorgung mit Vitaminen und Mineralien wie Folsäure, Vitamin B12, Methionin, Zink, Betain und Cholin während der Schwangerschaft haben einen Einfluss auf die Entwicklung und epigenetische Reprogrammierung des Embryos (Zellwachstum, Proliferationsprozesse, Stoffwechselvorgänge, Entwicklung des Neuralrohres etc.). Eine Unterversorgung mit Folsäure während der Embryonalentwicklung ist u. a. mit schweren neurologischen Entwicklungsstörungen verbunden [14]. Ein Mangel bzw. ein Ungleichgewicht an Folat, Methionin, Vitamin B12 und Folsäure in der Schwangerschaft führte zu veränderten DNA-Methylierungsmustern und einer verminderten Expression der Gene *SIRT1* und *PRMT1* im Embryo, die mit einer Insulinresistenz und einer Erhöhung des Blutdrucks im Erwachsenenalter sowie mit einem höheren Bauch- und Körperfettanteil assoziiert waren. Cholin, Methionin und Folsäure fungieren zudem als wichtige Kofaktoren von Methylierungsreaktionen an der DNA, RNA und Proteinen, da sie die Verfügbarkeit und die

Positionierung von Methylgruppen und somit die Methylierung selbst beeinflussen [14]. Zinkmangel während der Schwangerschaft führte zu epigenetischen Veränderungen im Embryo, die mit einer Dysregulation der Immunhomöostase und der Entwicklung chronischer Erkrankungen im Erwachsenenalter gekoppelt waren [15] (Abbildung 3).

### Ausblick

Adipositas und die assoziierten metabolischen Folgeerkrankungen sind mittlerweile als globale pandemische Krise anerkannt, die die Gesundheitskosten in die Höhe treiben und den Gesundheitssektor damit stark belasten [1]. Neben dem permanenten Konsum von ungesunden hochkalorischen *Convenience*-Produkten und einem Bewegungsmangel, oft ab dem frühen Kindesalter, modulieren diverse andere Umwelteinflüsse die Krankheitsentstehung mit. Wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben, beeinflussen diese vielfältigen schädlichen Faktoren bereits den ungeborenen Embryo und führen zu nachteilhaften Veränderungen des Epigenoms während der Embryonalentwicklung und in den Nachkommen. Evolutionär betrachtet ist die epigenetische transgenerationale Vererbung ein schützender konservierter Mechanismus, der das Epigenom der Nachkommen vorteilhaft an diverse Umweltfaktoren anpasst und somit ihr Überleben sichert. Im Zuge des modernen westlichen Lebensstils wirken sich diese Adaptationen allerdings negativ aus und erhöhen das Risiko für eine ganze Reihe an chronisch metabolischen Erkrankungen. Neueste Forschungsstudien versuchen durch Sequenzierungstechniken u. a. Adipositas-spezifische epigenetische Signaturen in den Spermien und den Eizellen, aber auch im sich entwickelnden Embryo zu identifizieren, die zukünftig als mögliche Biomarker herangezogen und zu frühzeitigen therapeutischen Entwicklungsinterventionen genutzt werden könnten [16].

Bisherige Erkenntnisse über die epigenetische transgenerationale Vererbung entstammen primär aus Tierversuchsstudien. Ausgedehnte humane Studien sind zukünftig notwendig, um das Phänomen der epigenetischen transgenerationalen Vererbung im Zusammenhang mit Adipositas und chronisch-metabolischen Erkrankungen im Menschen noch besser zu verstehen. Der Fokus sollte hier neben der elterlichen Keimbahnanalyse auch auf der Analyse von molekularen Veränderungen in den somatischen Zellen und Geweben liegen. Ein weiterer Faktor, der im Zusammenhang mit der epigenetischen Umprogrammierung des Embryos zukünftig stärker berücksichtigt werden muss, ist die ernährungsbedingte Zusammensetzung der mütterlichen  $\blacktriangleright$  Darmmikrobiota [17]. Diverse Studien haben gezeigt, dass ernährungsbedingte  $\blacktriangleright$  intestinale Dysbiosen und dadurch ausgelöste systemische Entzündungszustände einen starken Einfluss auf die Entstehung von Adipositas und zahlreichen weiteren chronischen Krankheiten haben. Es ist zudem belegt worden, dass eine maternale intestinale Dysbiose sich negativ auf das Epigenom

des heranwachsenden Embryos auswirkt und den Methylierungszustand der DNA in Adipositas-assoziierten Genombereichen modifiziert. Eine bewusste pflanzenbasierte und ballaststoffhaltige Ernährung sowie die Supplementierung mit Prä- und Probiotika, insbesondere während der Schwangerschaft, senken hingegen das Risiko der Nachkommen u. a. an Adipositas zu erkranken [17]. Weitere Studien am Menschen in diesem Bereich sollten zukünftig die bisherigen Erkenntnisse stärken und die Entwicklung weiterer Therapeutika unterstützen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die mütterliche Ernährungsweise epigenetische Prozesse und die metabolische Programmierung während bestimmter Zeitfenster der embryonalen und frühen postnatalen Entwicklung modulieren kann. Letztlich kann die mütterliche Ernährung einen lebenslangen Einfluss auf das Genom der Nachkommen haben und deren Risiko erhöhen, komplexe chronische Krankheiten im späteren Jugend- und Erwachsenenalter zu entwickeln. Es bleibt weiterhin offen, welche nahrungsassoziierten Programmierungsfaktoren einen Einfluss auf das (Epi-)genom des Embryos und auf zukünftige Generationen und deren Gesundheitszustand haben könnten. Die spezifische Wirkung einzelner Metabolite, die modulierend auf das embryonale Epigenom wirken, wird momentan erforscht. Generell ist festzuhalten, dass eine gesunde bewusste Ernährung der Mutter von großer Bedeutung für die Gesundheit zukünftiger Generationen ist. Dies sollte sowohl durch die Wissenschaft, als auch durch die öffentliche Politik viel stärker kommuniziert werden.

## Zusammenfassung

*Die mütterliche in utero-Umgebung beeinflusst die embryonale Entwicklung und die ihrer Nachkommen. Das Konzept der Entwicklungsprogrammierung bzw. der entwicklungsbedingten Ursachen von Gesundheit und Krankheit im Erwachsenenalter basiert auf der Hypothese, dass der mütterliche Lebensstil und die Exposition gegenüber diversen Umweltstimuli während der Schwangerschaft zu epigenetischen Modifikationen (Änderung der Histon- und DNA-Methylierungsmuster) und somit einer langfristigen Veränderung des Genoms führen können. Bestimmte maternale Ernährungsmuster, wie der Konsum von fettreichen ungesunden Nahrungsprodukten, sind dadurch mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von chronischen Stoffwechselerkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 im späteren Erwachsenenalter der Nachkommen assoziiert. Auf welche Art bestimmte Nahrungsmetabolite das Epigenom des Embryos und zukünftiger Generationen beeinflussen, und ob diese Modifikationen von Dauer oder reversibel sind, bleibt zu erforschen.*

## Summary

### *The impact of Fast Food on the embryonic development and its offspring*

*The maternal in utero environment influences embryonic development and that of the offspring. The concept of developmental programming, or developmental causes of health and disease in adulthood, is based on the hypothesis that maternal lifestyle and exposure to diverse environmental stimuli during pregnancy can lead to epigenetic*

## GLOSSAR

**Darmmikrobiota (Darmflora):** Die Gesamtheit der Mikroorganismen (Bakterien, Viren etc.), die den Darm des Menschen, wie auch den fast aller Tiere, besiedeln und für den Wirtsorganismus von entscheidender Bedeutung bei der Prozessierung von Nahrungsmitteln sind. Die meisten Bakterien befinden sich im Dickdarm.

**DNA-Methylierung:** Prozess, bei dem Methylgruppen durch die Methyltransferase an das DNA-Molekül angehängt werden. Eine solche Methylierung kann die Aktivität des DNA-Abschnitts verändern, ohne die DNA-Sequenz zu verändern.

**Epigenetische Modifikationen:** Durch Umweltstimuli induzierte Veränderungen in der Genexpression, die nicht die Gensequenz verändern, aber vererbt werden können.

**Epigenetische transgenerationale Vererbung:** Beschreibt die Weitergabe epigenetischer Modifikationen und die damit assoziierten Funktionsveränderungen von Zellen und Geweben an die Nachkommen bzw. die Folgegenerationen.

**Epigenom:** Beschreibt die Gesamtheit von epigenetischen Zuständen, zu welchen der DNA-Methylierungszustand und der Modifizierungszustand der Histone gehören. Änderungen des Epigenoms können zur Veränderung der Genexpression führen.

Das Epigenom ist somit an der Regulation der Genexpression, der Differenzierung von Zellen und Geweben sowie deren Funktionalität beteiligt. Das Epigenom kann durch die Umgebung dynamisch verändert werden.

**Histonmodifikationen:** Posttranslationale Modifikationen der Histonproteine (Veränderung der Chromatinstruktur durch das Anhängen oder Abspalten von chemischen Gruppen), die die Genexpression beeinflussen.

**Intestinale Dysbiose:** Bezeichnet ein Ungleichgewicht der Darmflora, hervorgerufen u. a. durch übermäßigen Alkoholkonsum, Einnahme von Medikamenten wie Antibiotika oder Kortison, oder Fehlernährung. Bei einer Dysbiose überwachsen die schädlichen oder pathogenen Bakterienstämme die symbiotischen oder kommensalen Stämme und führen zu Entzündungsprozessen und chronischen Darmerkrankungen.

**Sparsamkeits-Phänotyp-Hypothese:** Besagt, dass ein reduziertes embryonales Wachstum stark mit einer Reihe von chronischen Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck) im späteren Leben verbunden ist. Diese erhöhte Anfälligkeit resultiert daraus, dass sich der Embryo in einer nährstoffarmen Umgebung entwickelt.



*modifications (alterations of histone and DNA methylation patterns) and thus long-term alterations of the genome. Certain maternal dietary patterns, such as the consumption of high-fat unhealthy diets, are thereby associated with an increased risk of developing chronic metabolic diseases such as obesity and type 2 diabetes mellitus in the later adulthood of the offspring. The way in which certain dietary metabolites influence the epigenome of the embryo and future generations, and whether these modifications are permanent or reversible, remains to be investigated.*

### Schlagworte

Schwangerschaftsadipositas, Uterusumgebung, epigenetische Reprogrammierung, Embryonalentwicklung, chronische Stoffwechselstörungen der Nachkommen.

### Literatur

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 390, 2627–2642.
- [2] [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/nutrition\\_physical\\_activity/docs/childhoodobesity\\_actionplan\\_2014\\_2020\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/nutrition_physical_activity/docs/childhoodobesity_actionplan_2014_2020_en.pdf)
- [3] H. S. Lee (2015). Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. *Nutrients* 7, 9492–9507.
- [4] Y. Pasternak et al. (2013). Maternal nutrition and offspring's adulthood NCD's: a review. *J Matern Fetal Neonatal* 26, 439–4.
- [5] D. Almond, J. Currie (2011). Killing me softly: The fetal origins hypothesis. *J Econ Perspect* 25, 153–172.
- [6] M. Manikkam et al. (2012). Transgenerational actions of environmental compounds on reproductive disease and identification of epigenetic biomarkers of ancestral exposures. *PLoS ONE* 7, e31901.
- [7] E. Nilsson et al. (2018). Vinclozolin induced epigenetic transgenerational inheritance of pathologies and sperm epimutation biomarkers for specific diseases. *PLoS ONE* 13, e0202662.
- [8] C. N. Hales, D. J. Barker (2001). The thrifty phenotype Hypothesis. *Br Med Bull* 60, 5–20.
- [9] E. Li (2002). Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nat Rev. Genet.* 2002, 3, 662–673.
- [10] R. J. Klose, A. P. Bird (2006). Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci* 31, 89–97.
- [11] K. Ramirez-Alarcon et al. (2019). Epigenetics, Maternal Diet and Metabolic Reprogramming. *The Open Biology Journal* 7, 45–51.
- [12] A. Soubry et al. (2015). Newborns of obese parents have altered DNA methylation patterns at imprinted genes. *Int J Obes* 39, 650–7.
- [13] K. Gonzalez-Becerra et al. (2019). Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic disease: a systematic review. *Lipids in Health and Disease* 18, 178.
- [14] S. W. Choi, S. Friso (2010). Epigenetics: A new bridge between nutrition and health. *Adv Nutr* 2010, 1, 8–16.
- [15] C. P. Wong et al. (2015) Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation. *Mol Nutr Food Res* 59, 991–9.
- [16] T. J. G. Chambers et al. (2016). High-fat diet disrupts metabolism in two generations of rats in a parent-of-origin specific manner. *Sci Rep* 6, 31857.
- [17] Y. Li (2018). Epigenetic mechanisms link maternal diets and gut microbiome to obesity in the offspring, *Front Genet* 9, 342.
- [18] T. Moholdt, J. A. Hawley (2020). Maternal Lifestyle Interventions: Targeting Preconception Health. *Trends Endocrinol Metab* 8, 561.

### Verfasst von:



Nach dem Studium der Biomedizin in Tübingen und Marseille erwarb Anette Christ ihren PhD an der RWTH Aachen, sowie dem Universitätsklinikum Maastricht. In dieser Zeit beschäftigte sie sich mit den Grundlagen des Immunsystems im Zusammenhang mit der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen. Seit Ende 2013 arbeitet Frau Christ als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Team von Prof. Eicke Latz im Institut für Angeborene Immunität am Universitätsklinikum in Bonn. Einen Großteil ihrer wissenschaftlichen Postdoc-Zeit verbrachte sie an der UMass Medical School in Worcester, USA, wo sie sich primär mit den Einflüssen eines modernen westlichen Lebensstils und v. a. dem Konsum von Convenience Food, auf das Immunsystem beschäftigte. Seit 2018 arbeitet sie als Junior-Arbeitsgruppenleiterin im Team von Prof. Latz. Der Fokus ihrer Arbeit liegt u. a. auf klinischen und soziologischen ernährungsbasierten Verhaltensstudien im Zusammenhang mit Stoffwechselerkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2, und auf der strategischen Umsetzung einer gesunden nachhaltigen Ernährungsweise. In diesem Zuge absolviert sie momentan nebenberuflich einen M. Sc. in Public Health.

### Korrespondenz:

Dr. Anette Christ  
 Institute of Innate Immunity  
 University Hospital Bonn  
 Sigmund-Freud Str. 25  
 53127 Bonn  
 E-Mail: christa@uni-bonn.de