

Pressemitteilung vom 03. Mai 2017

Phthalate erhöhen das Allergierisiko bei Kindern

Forscher zeigen: Erhöhte Phthalatbelastung während Schwangerschaft und Stillzeit führt zu epigenetischen Veränderungen beim Kind

Phthalate, die als Weichmacher in Kunststoffen eingesetzt werden, können das Allergierisiko bei Kindern deutlich erhöhen. Das konnten UFZ-Forscher gemeinsam mit Wissenschaftlern der Universität Leipzig und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in ihrer aktuellen im Fachmagazin Journal of Allergy and Clinical Immunology erschienenen Studie zeigen. Für Kinder besteht demnach ein größeres Risiko ein allergisches Asthma zu entwickeln, wenn die Mutter während der Schwangerschaft und Stillzeit besonders stark durch Phthalate belastet war. Ausgangs- und Endpunkt der translationalen Studie war die Mutter-Kind-Kohorte der LINA-Studie.



Ist die Mutter während der Schwangerschaft besonders stark durch Phthalate belastet, besteht für die Kinder ein größeres Risiko für allergisches Asthma.



Foto: Fotosearch_k5757027 Im Rahmen der Mutter-Kind-Kohorten-Studie LINA untersuchen UFZ-Wissenschaftler Lebensstil und Umweltfaktoren von Schwangeren und deren Einfluss auf das Neugeborenen-Allergierisiko.

Foto: UFZ / André Künzelmann

In unserem Alltag kommen wir mit unzähligen Kunststoffen in Kontakt, die Weichmacher enthalten. Diese Weichmacher, zu denen auch die sogenannten Phthalate gehören, werden in der

Kunststoffverarbeitung eingesetzt, um die Produkte geschmeidiger zu machen. Phthalate können über die Haut, die Nahrung oder die Luft in unseren Körper gelangen. "Dass Phthalate unser Hormonsystem beeinflussen und dadurch zu unerwünschten Wirkungen auf Stoffwechsel oder Fruchtbarkeit führen können, ist bekannt. Das ist aber noch nicht alles", sagt UFZ-Umweltimmunologe Dr. Tobias Polte. "Unsere aktuellen Studienergebnisse zeigen, dass Phthalate auch in das Immunsystem eingreifen und das Allergierisiko deutlich erhöhen können."

Zu Beginn der Studie untersuchte das UFZ-Forscherteam den Urin von Schwangeren aus der Mutter-Kind-Kohorten-Studie LINA (Lebensstil und Umweltfaktoren und deren Einfluss auf das Neugeborenen-Allergierisiko) und fahndete nach Stoffwechselprodukten (Metaboliten) von Phthalaten. Die Höhe der gefundenen Konzentrationen setzten sie in Bezug zum Auftreten von allergischem Asthma bei den Kindern. "Es zeigte sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen des Metaboliten von Butylbenzylphthalat (BBP) im Urin der Mütter und dem Vorkommen von allergischem Asthma bei den Kindern", erklärt Dr. Irina Lehmann, die die [LINA-Studie](#) leitet.

Die Ergebnisse aus der Mutter-Kind-Kohorte konnten die Forscher in Zusammenarbeit mit Kollegen der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig im Mausmodell bestätigen. Dabei wurden Mäuse während der Schwangerschaft und Stillzeit einer Phthalat-Belastung ausgesetzt, die zu vergleichbaren Urin-Konzentrationen des BBP-Metaboliten führte, wie sie auch bei hochbelasteten Müttern der LINA-Kohorte beobachtet wurden. Die Nachkommen zeigten eine deutliche Neigung zu allergischem Asthma, wobei selbst die Enkelgeneration noch betroffen war. Bei den erwachsenen Mäusen gab es dagegen keine verstärkten Allergiesymptome. "Entscheidend ist also der Zeitpunkt: Ist der Organismus während der frühen Entwicklungsphase Phthalaten ausgesetzt, kann das Auswirkungen auf das Krankheitsrisiko bis in die übernächste Generation haben", erklärt Polte. "Durch die Phthalatbelastung wird also offenbar die pränatale Prägung verändert."

Phthalate schalten regulierende Gene aus

Um herauszufinden, was genau sich verändert haben könnte, schauten sich Polte und sein Team in Zusammenarbeit mit Kollegen des Deutschen Krebsforschungszentrums DKFZ die Gene der jungen Mäuse von belasteten Muttertieren an. Die DNA dieser Gene war - mehr als dies normalerweise der Fall ist - mit sogenannten Methylgruppen versehen. Bei dieser sogenannten epigenetischen Veränderung der DNA legen sich Methylgruppen wie eine Art Vorhängeschloss an ein Gen und verhindern, dass sein Code abgelesen und das entsprechende Protein hergestellt werden kann. Als die Forscher die Mäuse mit einer speziellen Substanz behandelten, die die Methyl-Schlösser auf den Genen knackt, zeigten die Mäuse danach geringere Anzeichen von allergischem Asthma als zuvor. Polte: "Phthalate schalten offenbar entscheidende Gene durch DNA-Methylierung aus, wodurch deren Aktivität bei den jungen Mäusen verringert ist."

Aber welche Gene führen zu allergischem Asthma, wenn sie nicht abgelesen werden können? Bei der Allergieentwicklung spielen sogenannte T-Helfer-2-Zellen eine zentrale Rolle. Sie werden durch spezielle Gegenspieler (Repressoren) reguliert. Kann ein Repressor-Gen durch blockierende Methylgruppen nicht abgelesen werden, werden die allergiefördernden T-Helfer-2-

Zellen nicht mehr ausreichend gehemmt, und es kann eher eine Allergie entstehen. "Wir vermuten, dass dieser Zusammenhang für die Entwicklung eines allergischen Asthmas durch Phthalate ausschlaggebend ist", sagt Polte. "Im Zellversuch konnten wir darüber hinaus zeigen, dass sich aus Immunzellen von Nachkommen belasteter Muttermäuse verstärkt T-Helfer-2-Zellen bilden, was bei Nachkommen unbelasteter Tiere eher seltener der Fall ist. Eine erhöhte Neigung zu Allergien konnten wir so noch einmal nachweisen."

Vom Menschen zur Maus und wieder zurück

Bei Mäusen konnten die Forscher nachweisen, dass ein durch DNA-Methylierung ausgeschaltetes Repressor-Gen für die Entstehung des allergischen Asthmas verantwortlich ist. Aber spielt dieser Mechanismus auch beim Menschen eine Rolle? Um diese Frage zu beantworten zogen die Forscher noch einmal die [LINA](#)-Kohorte heran. Sie suchten bei den Kindern mit allergischem Asthma nach dem entsprechenden Gen und schauten nach Methylierungsgrad und Genaktivität. Und auch hier zeigte sich, dass das Gen durch Methylgruppen blockiert war und nicht abgelesen werden konnte. "Mithilfe unseres translationalen Studienansatzes - vom Menschen über das Mausmodell und die Zellkultur wieder zurück zum Menschen - konnten wir zeigen, dass offensichtlich epigenetische Veränderungen dafür verantwortlich sind, dass Kinder bei starker mütterlicher Phthalat-Belastung während Schwangerschaft und Stillzeit ein erhöhtes Risiko haben, ein allergisches Asthma zu entwickeln.", sagt Polte. "Ziel unserer weiteren Forschung wird es sein, zu verstehen, wie genau bestimmte Phthalate eine Methylierung von Genen hervorrufen, die für die Allergieentstehung relevant sind."

Publikation:

Susanne Jahreis, Saskia Trump, Mario Bauer, Tobias Bauer, Loreen Thurm, Ralph Feltens, Qi Wang, Lei Gu, Konrad Grutzmann, Stefan Röder, Marco Averbek, Dieter Weichenhan, Christoph Plass, Ulrich Sack, Michael Borte, Virginie Dubourg, Gerrit Schürmann, Jan C. Simon, Martin von Bergen, Jörg Hackermüller, Roland Eils, Irina Lehmann, Tobias Polte (2017): Maternal phthalate exposure promotes allergic airway inflammation over two generations via epigenetic modifications, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.017; <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.017>

Weitere Informationen

PD Dr. Tobias Polte
UFZ, Leiter der Helmholtz-Hochschul-Forschungsgruppe, „Experimentelle Allergologie und Immunologie“
Telefon: +49 341 235-1545
tobias.polte@ufz.de

Dr. Irina Lehmann
Leiterin UFZ-Department Umweltimmunologie/Core Facility Studien

Telefon: +49 341 235 1216
irina.lehmann@ufz.de

UFZ-Pressestelle

Susanne Hufe
Telefon: +49 341 235-1630
presse@ufz.de

Im **Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung (UFZ)** erforschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Ursachen und Folgen der weit reichenden Veränderungen der Umwelt. Sie befassen sich mit Wasserressourcen, biologischer Vielfalt, den Folgen des Klimawandels und Anpassungsmöglichkeiten, Umwelt- und Biotechnologien, Bioenergie, dem Verhalten von Chemikalien in der Umwelt, ihrer Wirkung auf die Gesundheit, Modellierung und sozialwissenschaftlichen Fragestellungen. Ihr Leitmotiv: Unsere Forschung dient der nachhaltigen Nutzung natürlicher Ressourcen und hilft, diese Lebensgrundlagen unter dem Einfluss des globalen Wandels langfristig zu sichern. Das UFZ beschäftigt an den Standorten Leipzig, Halle und Magdeburg mehr als 1.100 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Es wird vom Bund sowie von Sachsen und Sachsen-Anhalt finanziert.

www.ufz.de

Die **Helmholtz-Gemeinschaft** leistet Beiträge zur Lösung großer und drängender Fragen von Gesellschaft, Wissenschaft und Wirtschaft durch wissenschaftliche Spitzenleistungen in sechs Forschungsbereichen: Energie, Erde und Umwelt, Gesundheit, Schlüsseltechnologien, Struktur der Materie sowie Luftfahrt, Raumfahrt und Verkehr. Die Helmholtz-Gemeinschaft ist mit 37.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in 18 Forschungszentren und einem Jahresbudget von rund 4 Milliarden Euro die größte Wissenschaftsorganisation Deutschlands. Ihre Arbeit steht in der Tradition des großen Naturforschers Hermann von Helmholtz (1821-1894).

www.helmholtz.de