
Einführung in die Epigenetik

Jörn Walter und Anja Hümpel

Zusammenfassung

Epigenetische Prozesse steuern zentrale Genomfunktionen wie die Nutzung der Geninformation im Verlauf des Lebens. Die Steuerung epigenetischer Prozesse erfolgt durch das Setzen und Entfernen epigenetischer Modifikationen auf den Genen. Epigenetische Modifikationen werden auf verschiedenen molekularen Ebenen gesetzt und bilden eine komplexe Kombinatorik von positiv und negativ regulierenden molekularen Signalen. Die Signale werden vornehmlich direkt an DNA-Basen¹ oder an Verpackungsproteinen der DNA, den Histonen, etabliert. Moderne Sequenziermethoden erlauben es, diese verschiedenen epigenetischen Modifikationstypen exakt zu verorten und ihre funktionelle Bedeutung einer gen-spezifischen Steuerung zuzuordnen.

Epigenetische Modifikationen sind zellspezifisch und daher funktionell anders zu betrachten und zu bewerten als genetische Veränderungen, die unverändert in allen Zellen vorkommen. Anders als bei genetischen Analysen muss daher in epigenetischen Untersuchungen stets die Zellzuordnung oder die Zellzusammensetzung (bei Geweben) berücksichtigt werden.

Zelltypspezifische epigenetische Muster können durch endogene (Altern, hormonelle Steuerung) und exogene (Umwelt, Metabolismus, Stress) Faktoren beeinflusst werden und führen zu nachhaltigen Programmveränderungen in den Zellen. Generell gilt, dass zelltypspezifische epigenetische Unterschiede wesentlich stabiler und ausgeprägter sind als Veränderungen, die durch exogene Faktoren entstehen.

1 Im Text werden, statt der deutschen Begriffe DNS (Desoxyribonukleinsäure) und RNS (Ribonukleinsäure), die englischsprachigen Abkürzungen DNA und RNA verwandt. Beide Abkürzungen sind Standardabkürzungen in der einschlägigen deutschsprachigen Fachliteratur.

Epigenetische Modifikationen sind über Zellteilungen hinweg stabil vererbbar. Sie werden allerdings bei Veränderungen der Zellprogramme wieder gelöscht bzw. in ihrer Zusammensetzung verändert (umprogrammiert). Im Menschen kommt es sowohl in den Keimzellen als auch dem Embryo kurz nach der Befruchtung zu einer weitgehenden Umprogrammierung (Löschung) alter „erworbener“ epigenetischer Modifikationen. Eine Vererbung „erworbener“ epigenetischer Modifikationen über Generationen hinweg ist daher im Menschen nur sehr stark eingeschränkt möglich.

1 Grundlegende Prinzipien epigenetischer Konzepte

Epigenetik bedeutet so viel wie „oberhalb der Genetik“ mit dem Unterton „zusätzlich zum Genom“ (vgl. Seitz sowie Schoul im Band). Sie beschreibt Mechanismen, die zu veränderten, vererbaren Struktur- und Aktivitätszuständen des Chromatins² führen ohne die primäre Nukleotidsequenz³ zu verändern (Definition nach Knippers und Nordheim 2015, Kapitel 20 für eine Übersicht der molekularen Aspekte). Diese molekulargenetische Definition beschreibt einige Charakteristika, lässt aber Aspekte der funktionellen Auswirkungen sowie andere mögliche Ebenen epigenetischer Steuerung außen vor. Im Folgenden soll daher kurz auf diese zusätzlichen Aspekte der Epigenetik eingegangen werden. Ziel dieses kurzen Exkurses ist es, die Bandbreite der gegenwärtig diskutierten epigenetischen Konzepte und ihre Unterschiede grob einzuordnen.

-
- 2 Als Chromatin wird die Gesamtheit des basisch färbbaren DNA- und Protein-Materials im Zellkern bezeichnet. Kernbestandteile des Chromatins sind Histonproteinkomplexe, die zusammen mit der um sie gewundenen DNA die Nukleosomen bilden. Fast die gesamte DNA der Chromosomen ist in Nukleosomen organisiert („verpackt“). Zwischen Nukleosomen liegen kurze Abschnitte freier DNA („Spacer“). Chromosomenbereiche, die der Genregulation dienen, sind weniger dicht mit Nukleosomen besetzt. Nukleosomen sind in aktiven und inaktiven Genbereichen unterschiedlich dicht auf den Chromosomen angeordnet; zusätzlich können sie in höheren Ordnungsstrukturen noch dichter „gepackt“ vorliegen. Solche höheren Ordnungsstrukturen der Chromosomen sind in der Regel komplett unzugänglich für Genregulation. Im Chromatin kommen auch noch ortsspezifisch RNA-Moleküle und weitere Proteine vor, die keine Histone sind, aber wichtig für die Genregulation sind bzw. diese gezielt steuern.
 - 3 Als Nukleotidsequenz bezeichnet man die Abfolge der chemischen Grundbausteine der DNA (und RNA). DNA bildet langkettige lineare Molekülen, in denen Nukleinbasen und Pentosen (= Zucker) über Phosphate miteinander verknüpft sind. Diese Moleküle werden durch Enzyme kopiert und so die Information vermehrt und vererbt.

Während in genetisch ausgerichteten Definitionen von Epigenetik der Aspekt der direkten Vererbbarkeit über modifizierte DNA-Basen und Chromatin-Modifikationen im Vordergrund steht, sehen zellbiologisch oder rein operational ausgerichtete Definitionen die Epigenetik mehr als einen Sammelbegriff von zusätzlich zur DNA stattfindenden Mechanismen, die eine vererbare zelluläre Programmveränderung induzieren, aber auch auf anderen Ebenen (nicht nur der DNA) stattfinden können. Eine Einschränkung von Definitionen, die auf einer strikten Vererbbarkeit epigenetischer Modifikationen beruht, besteht darin, dass selbst „klassische“ epigenetische Modifikationen nicht nur der Vererbbarkeit von epigenetischen Zustandsformen der DNA und Chromosomen dienen. Sie beeinflussen oft auch andere Formen der temporären Regulation von Genomen wie z. B. die DNA-Replikation, DNA-Rekombination, kurzzeitigen Basenveränderungen (Mutationen), DNA-Reparatur und kurzfristige (nicht vererbare) Genkontrolle. Diese temporären Vorgänge führen im strengen Sinne zu keiner stabilen vererbaren phänotypischen Veränderung.

In weiter gefassten Definitionen dient der Begriff Epigenetik häufig als eine Art Überbegriff für alle Ebenen nicht-genetischer Vererbung, d. h. umschreibt eine Anzahl von teilweise sehr unterschiedlichen Mechanismen, deren zeitliche und vererbare Komponenten nicht immer klar bestimmt sind. So wird oft die Weitergabe von kleinen RNA-Molekülen („small RNA“) von Zelle zu Zelle als epigenetische Vererbung angesehen – auch wenn es sich hier in erster Linie um einen temporär Zellplasma bedingten, nicht im Kern stattfindenden, genetischen Effekt handelt. Zudem werden unterschiedliche Prozesse der RNA-Lagerung und der RNA-Interferenz vielfach gemeinsam als epigenetisch bezeichnet – für einige trifft dies zu, für andere ist diese Zuordnung nur sehr schwer aufrecht zu halten. In anderen noch viel weitergehenden Interpretationen werden auch nicht näher bekannte molekulare Prozesse im Zellplasma, wie zum Beispiel die räumliche Umformung von sog. Prionen⁴, als Beispiele epigenetischer Phänomene angeführt (Lewin 1998). Ein weiterer Aspekt ist die „frühembryonale Programmierung“: Proteine und RNA-Moleküle, die über Eizelle und Spermien zytoplasmatisch (also mit dem Zellplasma) weitergereicht werden, können unter Umständen die Genexpression langfristig prägen. In der Tier- und Pflanzenzucht sind entsprechende Beispiele (reziproker) Hybridkreuzungen mit unterschiedlich stark ausgeprägten Eigenschaften bekannt (Youngson und Whitelaw 2008).

4 Prionen sind kleine Glycoproteine (d. h. Protein mit Zuckerketten), deren physiologische Funktion noch nicht geklärt ist. Bekannt wurde diese Proteinklasse aber durch pathologische (also krankmachende) Varianten, die z. B. die Kreuzfeld-Jakob-Krankheit oder den Rinderwahnsinn auslösen.

Die aufgeführten epigenetischen Prozesse zeigten deutlich, die Vielschichtigkeit an regulatorischen Aspekten, die im Einzelfall für den konkreten biologischen Kontext zu betrachten sind. Eine allgemeingültige Definition der Epigenetik kann der Vielfalt an Mechanismen, die heute bereits bekannt sind und teilweise auch über die rein genetische Ebene hinausgehen, nicht gerecht werden. Entsprechend bleibt „Epigenetik“ – auch in der Fachliteratur – häufig ein unscharfer Begriff, der die dahinterliegenden systemischen Vorgänge nur unzureichend abbildet.

2 Ebenen epigenetischer Genkontrolle

Epigenetische Mechanismen sind, wie bereits erwähnt, auf mehreren Ebenen zu verorten: Genomisch lokalisiert sind die Ebenen der DNA-Modifikationen und des Chromatins. Partiiell entkoppelt vom Genom sind modifizierende Proteine und nicht-codierende RNA, deren Wirkort im Zellkern oder auch im Zytoplasma liegt. Gemeinsam ist allen drei Ebenen epigenetischer Mechanismen, dass die Funktion und Regulation von Genen *nachhaltig*, aber auch wieder *umkehrbar* beeinflusst wird.

2.1 DNA-Methylierung

Die DNA-Methylierung wird von DNA-Methyltransferasen (DNMTs) gezielt an bestimmte Bausteine der DNA (Basen) gesetzt. Die DNA-Methylierung ist eine chemisch sehr stabile, kovalente Modifikation bestimmter Cytosin-Basen. Sie lässt sich selbst in alter DNA (indirekt) nachweisen. Durch ihre Verknüpfung mit DNA Basen dient sie als direktes Signal für einen Kopiervorgang nach der DNA-Replikation durch die DNA-Methyltransferase DNMT1. DNA-Methylierung kann über Zellteilungen hinweg direkt kopiert und vererbt werden. Analog zu den Histon-Modifikationen weisen die Zellen unserer Körper spezifische DNA-Methylierungsmuster auf. In frühen Phasen der Entwicklung wird die Menge der DNA-Methylierung im Genom sehr stark reduziert, um dann im Verlauf der Entwicklung wieder zellspezifisch neu gesetzt zu werden. DNA-Methylierung wird dabei sehr gerichtet im Genom gesetzt. Es werden Cytosin-Bausteine vornehmlich in der Abfolge Cytosin-Guanin (CpG) methyliert. In Neuronen und Stammzellen findet man zudem weit verbreitet Methylierung außerhalb von CpGs, deren funktionelle Bedeutung noch unklar ist. DNA-Methylierung wird als epigenetisches Signal von speziellen DNA-bindenden Proteinen erkannt, die das epigenetische Signal in Funktion übersetzen. Je nach Position (Lage und Methylierungszustand) wirkt DNA-Methylierung als repressives (häufig) oder aktivierendes (weniger häufig) epigenetisches Signal.

DNA-Methylierung dient in weiten Teilen des Genoms als Signal zur Stilllegung repetitiver DNA-Strukturen und springender Gene (Transposons). Darüber hinaus wird eine Anzahl von Genen über DNA-Methylierung nachhaltig abgeschaltet.

DNA-Methylierung existiert in nahezu allen multizellulären Organismen mit Ausnahme der klassischen entwicklungsbiologischen Modellorganismen *Drosophila melanogaster* (Fruchtfliege) und *Caenorhabditis elegans* (Fadenwurm). DNA-Methylierung hat in allen Organismen, in denen sie zu finden ist, eine genregulatorische Funktion. In Insekten (Bienen, Termiten, Ameisen) findet man hochentwickelte Systeme für die DNA-Methylierung und auch die Histon-Modifikation. Diese dienen der Steuerung von Genen, die für die morphologische Veränderungen während der Reproduktion wichtig sind, aber vermutlich auch erlerntes und angepasstes Verhalten mit steuern (Wang et al. 2006; Maleszka 2008). In Bienen wurde beispielsweise beobachtet, dass die Differenzierung von Königinnen durch Ernährungstoffe beeinflusst wird und dass sich Königinnen und verschiedene Arbeiterinnen epigenetisch unterscheiden.

Auch in Pflanzen spielt DNA-Methylierung eine entscheidende epigenetische Rolle (Henderson und Jacobsen 2007). In Pflanzen beobachtet man eine Reihe vererbbarer, adaptiver epigenetischer Effekte, die auf DNA-Methylierung beruhen (Hirsch et al. 2012). Pflanzen besitzen ein sehr hoch entwickeltes System zur Kontrolle von DNA-Methylierung. Es finden sich hier sehr spezialisierte Ausprägungen epigenetischer Regulierung. In Pflanzen wurde erstmalig nachgewiesen, dass DNA-Methylierung durch DNA-Reparaturprozesse aktiv entfernt werden kann (Zheng et al. 2008). Analoge Mechanismen wurden später auch in einigen Vertebraten (Zebrafisch und *Xenopus*) sowie in Säugern (Maus und Mensch) nachgewiesen (Gehring et al. 2009).

Im Säuger, also auch dem Menschen, kann DNA-Methylierung in weiteren Modifikationsformen vorkommen – vornehmlich in Stammzellen und in Neuronen. Aufbauend auf 5-Methyl-Cytosin entstehen dabei, enzymatisch durch TET Enzyme katalysiert, zusätzliche Modifikationen in drei Oxidationsstufen: 5-hydroxy-methyl-Cytosins, 5-Formyl-Cytosin und 5-Carboxy-Cytosin. 5-Hydroxymethylcytosin (5OH-Cytosin) wird von speziellen Proteinen erkannt und anders als die einfache DNA-Methylierung interpretiert (z. B. bei der Replikation nicht korrekt kopiert). Die höheren Oxidationsstufen 5-Fluoro-Cytosin und 5-Carboxy-Cytosin dienen als Erkennungssignale für die DNA-Reparatur, d. h. sie sind nur kurzlebig und werden wieder aus der DNA entfernt. Es gibt klare Hinweise darauf, dass oxidative Modifikationen für den DNA-Methylierungsverlust in der frühen Keimzell- und Embryonenentwicklung wichtig sind (Wossidlo et al. 2011; Seisenberger et al. 2013; Arand et al. 2015). Zurzeit wird die Bedeutung der oxidativen Formen der DNA-Methylierung, die neben Keimzellen und Embryonen

vor allem in Stammzellen und Neuronen vorkommt, eingehend untersucht. In all diesen Zelltypen beobachtet man umfassende epigenetische Veränderungen im Verlauf der Entwicklung (Stammzellen) und des Alterns (Neuronen). Diese legt die Vermutung nahe, dass die verschiedenen Formen der DNA-Methylierung in diesen Zellen für kurzfristige Umschaltungen im Genprogramm genutzt werden. Jüngste Untersuchungen in Stammzellen deuten an, dass sich die DNA-Methylierung extrem schnell und stark veränderten Kulturbedingungen (z. B. der Nährmedien) anpasst und dass hierbei oxidative Modifikationen eine Rolle spielen (Ficz et al. 2013; Habibi et al. 2013; Azad et al. 2013). Ähnlich Prozesse spielen sich womöglich auch bei anderen, durch die Umwelt induzierten Veränderungen in Körperzellen (z. B. Neuronen) ab.

2.2 Histon-Modifikationen

Die DNA unseres Genoms ist in Nukleosomen verpackt. Nukleosomen bestehen aus acht Histonen, um die ca. 150 DNA-Basen (die Bausteine der DNA) gewunden sind. In Nukleosomen verpackte DNA ist nicht direkt für biochemische Prozesse wie Gen-Ablesen (Transkription) zugänglich. Nukleosomen sind daher genspezifisch verteilt. Die Modifikationen der Histon-Proteine spielen für die Verpackungsfestigkeit und Verteilung der Nukleosome eine entscheidende Rolle. Sie steuern eine Reihe epigenetischer Prozesse (Kubicek et al. 2006). Modifiziert werden vornehmlich bestimmte Aminosäuren in den Anfangs- und Endregionen der Histon-Proteine H3 und H4. Histon-Modifikationen sind extrem variantenreich. Insgesamt kennt man zurzeit 140 verschiedene Histon-Modifikationsvarianten. Es handelt sich stets um posttranslationale Modifikationen⁵, meist an basischen und polaren Aminosäuren wie Serin, Threonin, Lysin und Arginin. Die Modifikationen sind kleine chemische, funktionelle Veränderungen in Form von Acetylierung, Methylierung, Phosphorylierung, Ubiquitinierung, SUMOylierung (für eine Übersicht vgl. Kouzarides 2007). Funktionell kann man zwischen chromatin-öffnenden und chromatin-verschließenden Modifikationen unterscheiden, die sich dann entsprechend förderlich oder hemmend auf das Ablesen von Genen auswirken.

Histon-Modifikationen werden an Histonen angebracht, wenn sich diese in bestimmten Orten im Chromosom, den Nukleosomen, befinden. Die Modifikationen werden durch spezielle Enzyme etabliert. Die genaue Lokalisierung und die

5 Posttranslationale Modifikation bedeutet, dass die Modifikation am „reifen“ Protein angebracht wird, nach dem der Prozess der Translation – der Übersetzung von Nukleotid- in Aminosäuresequenz – erfolgt ist.

Entscheidung, welche Nukleosome wie modifiziert werden, erfolgt mithilfe weiterer Proteine (z. B. Transkriptionsfaktoren), welche die histon-modifizierenden Enzyme an den „richtigen“ Stellen im Chromatin (Nukleosom) positionieren. Histon-Modifikationen haben in einzelnen Zelltypen eine sehr spezifische Abfolge und Kombination auf den Nukleosomen entlang der Chromosomen. Sie „codieren“ daher die Nukleosomenverpackung und bestimmen, welche Gene an- oder abgeschaltet sind. Sie markieren zusätzlich auch die Regulationsstellen für das Ablesen (Transkription) der Gene und bestimmen die Geschwindigkeit des Ablesens. Wichtig für die Umsetzung epigenetischer Modifikationen in Genaktivität sind zudem Enzyme, die Nukleosome in Chromosomen verschieben können. Sie werden benötigt, um Gensteuerelemente von Nukleosomen freizulegen. Diese Enzyme lesen und interpretieren dabei die lokale Histon-Modifikationsstruktur der Nukleosomen. Für die präzise Ausbildung zelltyp-spezifischer Histon-Modifikationen an den Nukleosomen entlang der Gene sind unter anderem die sogenannten Polycomb-Gruppen-Proteinkomplexe und deren Gegenspieler, die Trithorax-Komplexe, verantwortlich. Diese Komplexe positionieren Histon-Modifikationen präzise an regulatorischen Abschnitten des Genoms und markieren diese als an- oder abgeschaltet (Whitcomb et al. 2007). Histon-demodifizierende Enzyme können solche Modifikationen lokal wieder entfernen oder umwandeln und damit Prozesse umkehren. Nicht nur das An- und Abschalten der Gene wird so geregelt, auch die Prozesse des Schneidens („Splicing“) und der Reifung von RNA, der DNA-Replikation und der DNA-Reparatur werden über Histon-Modifikationen beeinflusst bzw. gesteuert (Corpet und Almouzni 2009; Varga-Weisz und Becker 2006).

Im Verlauf der Zellentwicklung erfolgt das Setzen und Entfernen von genspezifischen Histon-Modifikationen in einer genau geordneten Abfolge von Ereignissen. Im Verlauf der Entwicklung werden so zellspezifische Muster von Histon-Modifikationen in allen Zelltypen des Körpers Schritt für Schritt etabliert. Jeder Zelltyp hat parallel zur oben beschriebenen DNA-Methylierung eine eigene „epigenomische Signatur“. In Stammzellen beobachtet man dabei eine sehr spezifische, noch „unreife“ Doppel-Kombination von aktivierenden und reprimierenden Histon-Modifikationen in genregulatorischen Bereichen. Die Aufrechterhaltung des epigenetischen Zwischenzustandes ist essentiell für den Erhalt der sog. Pluripotenz, d. h. der Eigenschaft von Stammzellen, sich in jeden Typ von Zellen ausdifferenzieren zu können (Bernstein et al. 2006; Mikkelsen et al. 2007; Chi und Bernstein 2009). Diese sich in einem neutralen epigenetischen Wartezustand befindlichen Regionen, reagieren extrem schnell auf exogene Reize der Differenzierung, d. h. sie können schnell epigenetisch umschalten, um dann die speziellen Aufgaben einer differenzierten Zelle auszuüben. Im weiteren Verlauf der Differenzierung werden dann zunehmend große Bereiche des Genoms durch bestimmte Histon-Modifikationen so markiert,

dass sie nachhaltig geschlossen werden und nur die in dieser Zelle notwendigen Gene angeschaltet bleiben.

Die Modifikationen von Histonen kann man entlang der Chromosomen analysieren. Für diese Analyse von Histon-Modifikationen benutzt man die Technik der Chromatin-Immunpräzipitation (ChIP). Darunter versteht man eine Anreicherung der modifizierten Histone innerhalb der Nukleosomen mithilfe von Antikörpern, die selektiv an die modifizierten Histone binden (und nur an diese). Man isoliert dann die DNA der gebundenen Nukleosomenfraktion und bestimmt anschließend durch Hochdurchsatz-Sequenzierung, welche DNA-Stücke des Genoms an welche Nukleosomen mit einer bestimmten Histon-Modifikation gebunden waren. Die Histon-Modifikationen werden so entlang der DNA „kartiert“. Solche Histon-Modifikationskarten belegen, dass genregulatorische Bereiche, genkodierende Bereiche, sowie Abschnitte, die zwischen den Genen liegen, sich in ihren Histon-Modifikationsmustern deutlich unterscheiden. Die Kartierung von sieben bis acht Histon-Modifikationen scheint auszureichen, das Genom funktionell einteilen zu können in Abschnitte aktiver Genen und Genschalter und Bereiche inaktiver Gene. Zusammen mit DNA-Methylierungskarten und Genexpressionsdaten erhält man so einen tiefen Einblick in gen- und zellspezifische Informationen in gesunden und erkrankten Zellen (Karnik und Meissner 2013). Spezielle elektronische Kartierungshilfen (sogenannte Epigenom-Browser) ermöglichen es, diese komplexen Datensätze gemeinsam zu analysieren und für genspezifische Recherchen zu nutzen. Es gibt mittlerweile viele Beispiele dafür, wie Histon-Modifikationskartierungen Hinweise auf eine genspezifische, funktionelle Interpretation der molekularen Ursachen von Erkrankungen liefern. Eine genaue Kartierung von Histon-Modifikationen würde daher einen direkten Zugang zu Klärung von Krankheiten liefern. Diese Technologie ist allerdings nur bedingt nutzbar für diagnostische Reihenuntersuchungen, da für ihre Durchführung große Mengen (bis zu 10^6) frischer Zellen benötigt werden und die Experimente zudem unter sehr standardisierten Bedingungen durchgeführt werden müssen, um Vergleiche auswerten zu können. Im Rahmen weltweit koordinierter Analysen vieler isolierter Zelltypen⁶ wird zunehmend klar, dass ein gewisser epigenetischer Informationsgehalt bereits aus der DNA-Methylierung gewonnen werden kann. Die Musterbildung der DNA-Methylierung folgt in Teilen der Verteilung von Histon-Modifikationsmustern. Da DNA aus nahezu allen (auch gefrorenen) Zellen in ausreichenden Mengen gewonnen werden kann, werden die meisten epigenomischen Diagnosen auf Veränderungen der DNA-Methylierung

6 Siehe Daten des „International Human Epigenome Consortiums“ (IHEC): <http://ihc-epigenomes.org/>

ausgerichtet. Die dabei gewonnenen Daten werden nachträglich mit Hilfe von Histon-Referenzmustern von Zellen funktionell interpretiert.

Alle Eukaryoten weisen Histon-Modifikationen auf. Für deren Setzung und Löschen sowie für die eigentliche Erkennung ist eine Vielzahl an Enzymen zuständig. Interessanterweise zeigen sich artenspezifische Unterschiede: Der Effekt einer Histon-Modifikation oder von gesetzten Mustern kann von Organismus zu Organismus abweichen. Unterschiede im molekularen Wechselspiel von DNA- und Histonebene treten ebenfalls auf. Im Extremfall kann eine Ebene epigenetischer Kontrolle auch völlig fehlen, wie die Abwesenheit jeglicher DNA-Methylierung in *C. elegans* und einigen anderen Organismen zeigt.

Histon-Modifikationen werden auf Proteinebene etabliert, d.h. sie sind nicht direkt auf der DNA verortet. Histone sind Bestandteile von Nukleosomen, die bei jeder Zellteilung verdoppelt werden und neu auf die replizierte DNA verteilt werden müssen. Es ist eine noch nicht eindeutig gelöste Frage, wie beim Vorgang der Replikation (Zellteilung) Histon-Modifikationsmuster stabil am Genort vererbt werden können. Es gibt dazu erste Modelle und molekulare Hinweise, die zeigen, dass Nukleosome trotz Replikation und Zellteilung am Genort verbleiben und dass die epigenetische Information der „alten“ Nukleosome durch eine Art Kopieren auf die neuen Nukleosomen übertragen wird (siehe Knippers and Nordheim 2015).

2.3 Epigenetik und „nicht-codierende“ RNA

Ein prominentes Beispiel erweiterter epigenetischer Kontrollmechanismen ist die transkriptionelle und post-transkriptionelle Stilllegung von Genen/Transkripten durch kleine regulatorische RNA. Diese epigenetisch-regulatorischen Mechanismen wurden ursprünglich in Pflanzen entdeckt. Die nachfolgenden Entdeckungen RNA-vermittelter epigenetischer Regulationsphänomene in nahezu allen Organismen – einschließlich des Menschen – zeigen zunehmend die enge Verzahnung von RNA-vermittelten Regulationsprozessen und epigenetischer Vererbung. Vor allem kleine RNA, wie piRNA (in Keimzellen), miRNA und siRNA (in allen Zellen), und lange nicht-codierende RNA (lncRNA) spielen eine bedeutende Rolle in der Etablierung bzw. in der Umsetzung epigenetischer Prozesse. RNA ist dabei nicht nur in ihrer Struktur sondern auch in ihrer Funktion vielgestaltig. Generell muss man zwischen direkten epigenetischen Auswirkungen, indirekten Vermittlungsfunktionen und nachgestellten Umsetzungsfunktionen durch nicht-kodierende RNA unterscheiden.

Ein enges Wechselspiel zwischen strukturellen und katalytischen RNA und epigenetischen Modifikationen kennzeichnet dabei viele Modellorganismen, wie

Hefe, Fruchtfliege, Fadenwurm, Maus und den Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*). Wie bereits erwähnt, wurde die Bedeutung kleiner RNA ursprünglich im Zusammenhang mit Expressionskontrolle und Chromatin-Struktur vor allem in Pflanzen identifiziert, sodass das konzeptionelle Verständnis der Entstehung kleiner RNA und deren Wirkweise aus der Pflanzen-Epigenetik stammen (Baulcombe, 2004).

Die Expression dieser kleinen RNA wird oftmals zellspezifisch reguliert und über epigenetische Modifikationen (z. B. über Promoter-Methylierung oder Chromatin-Modifikationen) kontrolliert. Diese kleinen RNA üben eine beachtliche Wirkung auf die Translation und Stabilität von mRNA⁷ aus. Darüber hinaus übernehmen sie eine gewichtige Funktion dabei, die Entstehung von Heterochromatin zu steuern, indem sie Histon-modifizierende- und DNA-Modifizierende Enzyme an bestimmten Zielregionen wie den Zentromeren und Telomeren sowie transposablen Elemente heranführen.⁸ Diese Wirkungsweisen werden vor allem von speziellen Klassen kleiner (si, casi, pi) RNA übernommen. Am Beispiel der Menschen lässt sich ein enges Wechselspiel zwischen den kleinen dsRNA und der Genregulation in der epigenetisch (durch DNA- und Histon-Modifikation) gesteuerten Promoter-Kontrolle der ribosomalen Gencluster⁹ konstatieren. Dies gilt auch für die Markierung von Imprinting-Regionen.¹⁰ Daher sind piRNA von zentraler Bedeutung für die epigenetische Steuerung der Keimzellentwicklung. Sie sind grundlegend für die epigenetische Stilllegung von transposablen Elementen (springende Genen) in den reifenden Keimzellen. Über die kleinen RNA hinaus spielen lange nicht-codierende RNA (lincRNA), wie XIST oder AIR und HOTAIR, ebenfalls eine entscheidende Rolle für die epigenetische Kontrolle der Genaktivität. In diesem Sinn erweist sich die lincRNA XIST als essentiell für die Stilllegung von Genen auf dem X-Chromosom (Gen-Dosiskompensation) im Menschen (Clerc und

7 Die sog. „messenger RNA“ (mRNA) ist die komplementäre Kopie einer kodierenden Gensequenz der DNA. Sie transportiert die Information ihres Gens aus dem Zellkern in das Zytoplasma, wo sie als Matrize der Proteinbiosynthese dient, d.h. in die Aminosäuresequenz eines Proteins übersetzt wird.

8 Im Gegensatz zum sog. Euchromatin ist Heterochromatin fest verpacktes, inaktives Chromatin. In der Regel betrifft das gen-arme Sequenzen sowie die Mitte (Centromere) und die Enden (Telomere) der Chromosomen.

9 Ribosomale Gencluster sind Anhäufungen von Genen, die für Komponenten der Ribosomen, der „Translationsmaschinerie“ der Zellen, kodieren.

10 Als „Imprinting“ bezeichnet man die Vererbung von DNA- und Histon-Modifikationen, welche dazu führen, dass die derart „geknzeichneten“ Kopien von Gens (Allelen) eines Elternteils stillgelegt werden und die Allele des anderen Elternteils bevorzugt exprimiert werden.

Avner 2006) und reguliert dabei die stabile, nachhaltige Ausbildung bestimmter Histon- und DNA-Methylierungsveränderungen.

In Krebszellen ist mitunter eine epigenetisch fehlregulierte Expression von miRNA-Wirtstranskripten zu finden, in deren Folge miRNA-Ziel-Gene fehlerhaft reguliert werden. Vergleichbare Vorgänge sind in Pflanzen und Einzellern (*Paramecium*) zu beobachten, welche eine Prüfung des direkten Zusammenhangs zwischen der Expression kleiner RNA und weiteren epigenetischer Genregulationskaskaden notwendig macht. Die funktionelle Bedeutung reicht hier von der direkten Gen-Kontrolle im Verlauf der Entwicklung bis hin zur Abwehr von Viren (Stilllegung).

Aktuell lässt sich die Bedeutung kleiner und langer nicht-codierender RNA für die Steuerung epigenetischer Prozesse im Menschen noch nicht vollständig abschätzen. Dies liegt zum einen daran, dass diese RNA in einer noch nicht gänzlich verstandenen Vielfalt vorkommen. Zum anderen gestalten sich ihre Interaktionen mit den anderen epigenetischen Kontrollebenen sehr vielfältig. Neueste Befunde zeigen etwa, dass ein bislang relativ unbekannter Typ langer zirkulärer RNA (circRNA) bedeutsam ist, um die Funktion der kleinen RNA zu gestalten (circRNA dienen u. a. als miRNA „Speicher“). Ausgehend von den Effekten, die man in verschiedensten Modellorganismen beobachtet, ist allerdings anzunehmen, dass es auch beim Menschen eine enge Interdependenz zwischen kleinen strukturell und enzymatisch wirkenden RNA und epigenetischer Steuerung der Genomfunktionen gibt. Auch aus diesem Grund wird es wissenschaftspolitisch von ganz fundamentalem Interesse sein, die Forschung insbesondere in diesen sich aufeinander zu bewegenden Bereichen zu vernetzen und zu fördern.

3 Epigenomforschung

Die Epigenomforschung ist einer der jüngsten Zweige der Epigenetik. Sie hat zum Ziel die verschiedenen Ebenen der epigenetischen Kontrolle umfassend (genomweit) zu lesen, zu verorten und zu interpretieren. Sie will darüber hinaus die gewonnenen epigenetischen Karten zwischen Zellen vergleichen und Rückschlüsse auf Entwicklung, Krankheit und Altern gewinnen.

Jeder Zelltyp erlangt im Zuge seiner Entwicklung und Differenzierung ein zellcharakteristisches, eigenes epigenetisches Programm. Man bezeichnet dies als Epigenom (Bernstein et al. 2010). Die Epigenome einer Zelle sind dabei eine direkte Reflektion des Gen-Aktivitätszustandes der Zellen. Sie bieten zudem Informationen, wo und wie die Schalter für die Aktivität im Genom verortet sind (ENCODE

Project Consortium et al. 2012). Epigenomanalysen sind sehr komplex und umfangreich. Man muss dabei stets die Verteilung von DNA-Methylierungsmustern, Histon-Modifikationen und RNA-Expression gemeinsam betrachten, das Genom also auf mehreren Ebenen „scannen“. Die Möglichkeiten des „Next-Generation-Sequencing“, besonders schnelle und effiziente Hochdurchsatz-Methoden der DNA-Sequenzierung, haben hier neue ungeahnte Möglichkeiten eröffnet. Man kann so hochauflösende Referenzkarten normaler und krankhaft veränderter Epigenome von Zellen erstellen und diese mit Hilfe von komplexen bioinformatischen Ansätzen vergleichend interpretieren. Der Boom der Epigenomforschung in den vergangenen Jahren wurde durch umfassende nationale und internationale Programme ausgelöst, die alle unter dem Dach des Internationalen Humanen Epigenom Consortiums (IHEC) vereint sind. Schon die ersten Ergebnisse bezeugen die ungeheure Bedeutung dieser Forschungsrichtung, die uns vollkommen neue und tiefe Einblicke in die epigenetischen Grundmuster gesunder und erkrankter Zellen eröffnet.

Die hochauflösenden epigenetischen Kartierungsmöglichkeiten erlauben es, genetische und epigenetische Veränderungen gleichzeitig zu bewerten. In vergleichenden Studien beobachtet man zunehmend, dass die Veränderungen der DNA-Methylierung und der Chromatin-Modifikationen oft im Zusammenspiel mit kleinen genetischen Variationen (Basenaustausche, Insertionen, Deletionen) auftreten – d.h. die Genetik und die Epigenetik sind in der Tat sehr oft eng miteinander verbunden.

Die Epigenomdaten bieten darüber hinaus aber zusätzliche zellspezifische Informationen: Sie erklären häufig die Auswirkung der genetischen Veränderungen. Epigenomische Daten werden genutzt, um funktionelle Erklärungen für die genetischen Varianten im menschlichen Genom zu erlangen. In den vergangenen Jahrzehnten wurde für viele Volkskrankheiten eine große Anzahl genomweiter genetischer Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt – oft mit eher enttäuschenden Erfolgen. Die Nutzung epigenetischer Daten (DNA-Methylierung und Chromatin-Zugänglichkeit) erlaubt eine vollkommen neue Bewertung dieser genetischen Daten und bietet neue funktionelle Erklärungen, die den genetischen Daten einen Sinn geben.

Die Epigenomdaten enthalten also sehr tiefgehende Informationen der individuellen genetischen und epigenetischen Veranlagung. Es muss daher sehr sensibel mit diesen Daten umgegangen werden: Fragen nach den ethischen und rechtlichen Aspekten zur Privatheit im Verhältnis zur Nutzung dieser epigenetischen Information müssen diskutiert werden. Wir können heute noch nicht abschätzen (aufgrund fehlender Fallzahlen und Vergleichsgrößen), ob epigenomische Daten nachhaltige Spuren einer persönlichen epigenetischen Anpassung an Lebensumstände und

damit auch Lebensstil enthalten. Man beobachtet aber, dass Lebens- und Zell-Alter eine direkte Auswirkung auf die Epigenome hat. Die Epigenomkartierung wird neue Bereiche der Diagnostik eröffnen und zudem Antworten auf die sehr intensiv diskutierte Frage geben, in wie weit die Umwelt unsere Genfunktion nachhaltig prägt und beeinflusst.

Die technischen Voraussetzungen für eine epigenetische Diagnostik von Persönlichkeitsmerkmalen sind bereits vorhanden. Die Interpretation der Datenfülle setzt hier allerdings noch enge Grenzen. Die Komplexität der Daten schafft eine Fülle von teilweise widersprüchlichen Interpretationsmöglichkeiten, die nur mit Hilfe komplexer informatischer Bearbeitung in medizinisch relevante Aussagen transformiert werden kann. Es ist aber heute bereits klar, dass die genetische Diagnostik der Zukunft nicht ohne Epigenetik auskommen wird. DNA-Methylierung ist dabei am einfachsten zu analysieren. Sie kann genomweit mithilfe von Hochdurchsatz-Technologien relativ einfach und zuverlässig auch aus kleineren Zellmengen und eingefrorenem Material oder sogar indirekt in sehr alter DNA „nachträglich“ ausgelesen werden (wie jüngst am Beispiel der Neandertaler-DNA gezeigt wurde).

Auch im Bereich der Krankheitsforschung haben solche vergleichenden epigenomische Analysen sehr stark zugenommen. Epigenetische Veränderungen der erkrankten Zellen, von Geweben oder Organen sind bei Krebs besonders stark ausgeprägt. Epigenetische Vergleiche von Krebsarten zeigen, dass sehr spezifische Veränderungen für den jeweiligen Krebstyp zu finden sind (Weisenberger 2014), die auf den Ursprung und die Entwicklung des Krebses Antworten geben. Die Ursachen und die Reihenfolge epigenetischer Veränderungen in Krebszellen sind mechanistisch noch nicht sehr gut verstanden – klar ist jedoch, dass es häufig zum Umbau kompletter Program Abläufe kommt, die unkontrollierte entwicklungsbiologische Prozesse ermöglichen.

Bei diversen Krebsarten zeigen sich interessanterweise Mutationen in Enzymen, die eine zentrale Rolle für epigenetische Vorgänge spielen. Genetische und epigenetische Aspekte sind für das vollständige Verständnis der Entwicklung und die Therapie zu berücksichtigen. Der molekulare Hintergrund epigenetischer Veränderungen in Tumorzellen ist gegenwärtig noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt, dennoch werden heute schon Methylierungsmuster für die Früherkennung herangezogen und das Einwirken auf diese als Behandlungsoption genutzt. Erste Diagnostikprodukte haben den Sprung in die Anwendung bereits geschafft oder stehen vor der klinischen Zulassung.

4 Lehren aus der Epigenomforschung

Alle epigenetischen Mechanismen dienen Organismen primär der differenzierten Nutzung und Steuerung der genetischen Information und kommen daher grundlegend im gesamten Tier- und Pflanzenreich vor. Sie werden hier allerdings auf eine dem Organismus angepasste Art und Weise für die nachhaltige Steuerung von Genen im Verlauf der Entwicklung und des Alterns genutzt. In höheren Organismen und im Menschen erlangen die verschiedenen Ebenen epigenetischer Regulation eine zunehmende Komplexität und Spezifität. Epigenetische Mechanismen sind daher immer im Kontext des zu untersuchenden Organismus, seinem Genom und der Fragestellung zu betrachten. Rückschlüsse von epigenetischen Prozessen, die in Modellorganismen beobachtet werden, auf Mechanismen im Menschen sind mit Vorbehalt zu vorzunehmen und bedürfen des Nachweises. Dies gilt insbesondere für Phänomene der transgenerationellen Vererbung von epigenetisch veränderten Genzuständen oder der nachhaltigen Anpassung an veränderte Umweltbedingungen.

4.1 Epigenetik und Anpassung

Die Tatsache, dass die Gene eines Individuums auf Umweltreize und Lebensführung reagieren, wird seit langem beobachtet. Die unterschiedliche genetische Grundausstattung jedes Organismus bietet zudem einen individuellen Antwortrahmen auf Umweltreize. Man spricht mittlerweile häufig von einer epigenetischen Anpassung. Dieser Begriff wird zudem oft in einen Zusammenhang mit Neo-Lamarckismus (vgl. Seitz im Band) gestellt und suggeriert eine Art individuell ausgerichtete, programmierte Anpassung des Organismus an veränderte Lebensbedingungen. Zwei Aspekte werden hier häufig außer Acht gelassen. Erstens, epigenetische Prozesse dienen primär der Steuerung von Entwicklung und der Aufrechterhaltung von Lebensfunktionen (Gesundheit und Altern), d. h. epigenetisch gesteuerte Entwicklungs-Prozesse sind ursächlich genetisch determiniert und nur begrenzt variabel. Und zweitens, es gibt nur wenig Hinweise, dass Umwelteinflüsse gezielt und direkt eine epigenetische Variation individueller Zellprogramme erzeugen und nicht die umweltbedingte Reaktion eine sekundäre epigenetische Reaktion auslöst.

Unbenommen der Frage einer Ursächlichkeit wird das Ausmaß epigenetischer Anpassungsfähigkeit primär von der individuellen genetischen Ausstattung und Variation abhängen. Unser gegenwärtiger Kenntnisstand zeigt, dass epigenetische Prozesse genetische Spielräume modulieren – es entstehen aber keine neuen Ebenen der Regulation. Es ist daher immer zunächst zu hinterfragen, ob die beobachtete

epigenetische Veränderung ihre Ursache oberhalb der Gensequenz hat oder doch gekoppelt an Genvarianten erfolgt.

Epigenetische Steuerung ist dabei nicht nur als ein Aus- oder Anschalten von Genen zu betrachten, sondern für viele Beispiele individueller Variation als ein Prozess der begrenzenden Modulierbarkeit genetischer Information. Epigenetische Modifikationen bestimmen quasi den Nutzungsrahmen der genetischen Information. Als Folge dessen ist es bedeutsam, epigenetische Phänomene aus dem Blickwinkel einer quantitativen Biologie zu betrachten.

Daneben gibt es eine Reihe von genetisch gesteuerten, entwicklungsbiologisch festgelegten epigenetischen Phänomenen, wie die elterliche Prägung von Genen („Genomic Imprinting“) oder die Stilllegung eines der beiden X-Chromosomen bei Frauen. Für beide Phänomene gilt, dass die Entwicklung des Organismus zwingend an eine genau geregelte, festgelegte epigenetische Steuerung gekoppelt ist. Die bei Imprinting und X-Inaktivierung auftretenden epigenetischen Störungen führen entsprechend zu starken biologischen Konsequenzen wie syndromale Erkrankungen.

4.2 Konzepte epigenetischer Vererbung im Menschen

Ein Grundcharakteristikum der Epigenetik ist ihre Vererbbarkeit, d.h. eine über Zellteilungen hinweg erfolgende, stabile Weitergabe fester epigenetischer Markierungen. Im Gegensatz zu echten Mutationen, sind epigenetische Modifikationen („Epimutationen“) jedoch umkehrbar und können (gezielt) wieder gelöscht werden. Die Vererbbarkeit epigenetischer Modifikationen (Histon-Modifikationen und DNA-Methylierung) über Mitosen hinweg ist zweifelsfrei ein Kernmerkmal aller mehrzelligen Organismen. Die Vererbung über die Keimbahn und die haploiden Keimzellen ist dagegen nicht für alle Organismen zweifelsfrei anzunehmen. Außer genomischen „Imprints“ werden epigenetische Modifikationen der Elterngeneration im Menschen nur sehr sporadisch an die Kinder weitervererbt. In viel zitierten Beispielen der Grundlagenforschung sind die beobachteten epigenetischen Veränderungen zumindest partiell an genetische Parameter (Vererbung durchs Zytoplasma) oder gar genetische Veränderungen (Genomveränderungen) gekoppelt. Trotzdem werden solche Beispiele immer bemüht, um neue Konzepte der Vererbbarkeit epigenetischer Umweltanpassung über Generationen hinweg zu entwickeln. Solche neo-lamarckistischen Szenarien adaptiver „Epimutationen“ haben bei genauerem Hinsehen jedoch oft nur eine sehr dünne Datenbasis.

Im Menschen gibt es – mit Ausnahme des „Genomic Imprintings“ – keine klaren Beweise für regulär vererbte epigenetische Effekte durch die Keimbahn (Heart und Martienssen 2014). Viele Beobachtungen und Berichte transgenerationaler Effekte

beruhen auf epigenetischen Interpretationen empirischer Erhebungen (z. B. Krankheitsstatistiken). Die Ursache für ein Fehlen transgenerationaler Vererbbarkeit im Menschen ist vermutlich die extensive epigenetische Umprogrammierung, die in der Keimbahn und nach der Befruchtung in der frühen Embryonalentwicklung erfolgt. Spontan auftretende epigenetische Fehler, die ursächlich für Erkrankungen sind, wie z. B. eine falsches Löschen von „Genomic Imprints“, sind als Beispiele für eine transgenerationale Vererbung nicht wirklich heranziehbar, da sie in der nächsten Generation nicht erneut auftreten werden. Häufig genannte Beispiele transgenerationaler Effekte, wie die im Tiermodell beobachtete ernährungsbedingte Veränderung des „viable yellow“ Gens in Agouti-Mäusen¹¹ zeigen bei genauer Betrachtung, dass hier epigenetische Programme eng an eine genetische Mutation und den genetischen Hintergrund der Tiere gekoppelt sind (Whitelaw und Whitelaw 2006).

Unbestritten ist die Tatsache, dass eine frühe Prägung der (ererbten) elterlichen Genome durch Faktoren des maternalen Eizytoplasmas einen langfristigen Einfluss auf die individuelle epigenetische Ausprägung von Genen haben kann. Die Präsenz kleiner RNA und bestimmter Modifikationen von Proteinen, die über das Eizellplasma mit den elterlichen Chromosomen in Kontakt treten, könnte einen nachhaltigen Einfluss auf die Genregulation ausüben.

In Pflanzen dagegen sind die Hinweise auf eine transgenerationale epigenetische Vererbung viel klarer zu deuten. Epigenetische Vererbung über Generationen hinweg gilt hier für einige Phänotypen bzw. Gene als gesichert. Einige dieser Phänomene sind zudem molekular nachgewiesen (Henderson und Jacobsen 2007). In Pflanzen kommt es im Gegensatz zu Tieren zu keiner Löschung epigenetischer Modifikationen in den Keimzellen. Einige der erworbenen epigenetischen Veränderungen können über Generationen hinweg erhalten bleiben. Carl von Linné und Gothe beschrieben bereits vor über 250 Jahren eine Mutante des Löwenmäulchens (veränderte Blütenform), die sich letztendlich nur durch eine Epimutation vom nächstverwandten Löwenmäulchen unterscheidet (Cubas et al. 1999).

11 Die Agouti-Mäuse tragen eine spezielle Variante namens „*agouti viable yellow*“ (*avy*) eines Fellfarbe bestimmenden Gens. Je stärker dieses Gen methyliert ist, je dunkler ist die Fellfarbe – und je gesünder ist die Maus. Eine Supplementierung der Ernährung mit methylierenden Molekülen wie Methionin, Folsäure und Zink der Mütter führt zu stärker methylierten *avy*-Genen der Nachkommen sogar bis in die Enkelgeneration. Dieses Experiment wird oft als Beispiel für den epigenetisch-vermittelten Einfluss des Lebensstils auf die Gesundheit der nächsten Generation(en) herangezogen.

5 Perspektiven epigenetischer Forschung

Die Epigenetik hat bereits auf vielen Ebenen Einzug in die angewandte Biomedizin gehalten. Epigenetische Prozesse spielen eine herausragende Rolle für die Herstellung künstlicher und natürlicher Stammzellen. Epigenetische Analysen werden zunehmend eingesetzt, um personenbezogene Biomarker z. B. für die differentielle Krebsdiagnostik und Früherkennung zu generieren. Epigenetische Prozesse bieten zudem Ansätze, neuartige epigenetische Wirkstoffe zu entwickeln. Einige dieser Wirkstoffe, wie 5-Aza-Cytidin und Valproinsäure werden bereits erfolgreich für Therapien (Krebs) eingesetzt.

In der Gesundheitsprävention, der Psychologie und den Sozialwissenschaften werden epigenetische Mechanismen bereits heute als persönlichkeitsbeeinflussende Faktoren diskutiert. Der Diskurs beruht allerdings auf sehr wenigen konkreten Daten. So werden immer nur wenige Beispiele, meist von Modellorganismen, herangezogen, um Argumentationsketten aufzubauen, die sich dann auf Daten der empirischen Biologie wie die „Dutch Hunger“-Winter Studie oder die Överkalix-Studie beziehen. Die molekularen Daten zu diesen Studien sind allerdings entweder nicht vorhanden oder nur sehr eingeschränkt bewertbar. Dies gilt für eine Reihe empirischer Studien, in denen die angewandten epigenetischen Methoden oft nicht den gegenwärtigen Standards entsprechen, bzw. die Daten sehr gewagt interpretiert werden. Die beobachteten molekularen Veränderungen sind häufig sehr klein und zudem meist statistisch überbewertet. Vergleichende Untersuchungen sollten in Zukunft auf eine bessere und solidere experimentelle und informatische Basis gestellt werden.

Generell ist im Umgang mit epigenetischen Daten und ihrer Interpretation sehr umsichtig vorzugehen. Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass epigenetische Daten Informationen zum Lebensstil des Menschen widerspiegeln. Epigenomische Daten sollten daher mit Sorgfalt interpretiert und bewertet werden, um Stigmatisierungen zu vermeiden.

In Zukunft sollte der Epigenetik und epigenetischen Konzepten ein größerer Stellenwert im aktuellen (natur-)philosophischen und gesellschaftswissenschaftlichen Diskursen zu humanbiologischen Fragen eingeräumt werden. Es ist dabei wichtig, ein starkes Augenmerk auf die Grundlagen epigenetischer Daten und der aus ihnen abgeleiteten Theorien zu legen.

Literatur

- Arand, J., Wossidlo, M., Lepikhov, K., Peat, J.R., Reik, W., & Walter, J. (2015). Selective impairment of methylation maintenance is the major cause of DNA methylation reprogramming in the early embryo. *Epigenetics Chromatin* 8(1), 1.
- Azad, N., Rudin, C.M., & Baylin, S.B. (2013). The future of epigenetic therapy in solid tumours – lessons from the past. *Nat Rev ClinOncol* 10(5), 256–266.
- Baulcombe, D. (2004). RNA silencing in plants. *Nature* 431(7006), 356–363.
- Bernstein, B. E., Mikkelsen, T. S., Xie, X. H., Kamal, M., Huebert, D. J., Cuff, J., et al. (2006). A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. *Cell*, 125(2), 315–326.
- Bernstein, B. E., Stamatoyannopoulos, J. A., Costello, J. F., Ren, B., Milosavljevic, A., Meisner, A., et al. (2010). The NIH Roadmap Epigenomics Mapping Consortium. *Nature Biotechnology*, 28(10), 1045–1048.
- Chi, A. S., & Bernstein, B. E. (2009). Developmental biology. Pluripotent chromatin state. *Science* 323(5911), 220–221.
- Clerc, P., & Avner, P. (2006). Random X-chromosome inactivation. Skewing lessons for mice and men. *Curr Opin Genet Dev* 16(3), 246–253.
- Corpet, A., & Almouzni, G. (2009). Making copies of chromatin. The challenge of nucleosomal organization and epigenetic information. *Trends Cell Biol* 19(1), 29–34.
- Cubas, P., Vincent, C., & Coen, E. (1999). An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry. *Nature*, 401(6749), 157–161.
- ENCODE Project Consortium (2012). An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 489(7414), 57–74.
- Ficz, G., Hore, T. A., Santos, F., Lee, H. J., Dean, W., Arand, J., et al. (2013). FGF Signaling Inhibition in ESCs Drives Rapid Genome-wide Demethylation to the Epigenetic Ground State of Pluripotency. *Cell Stem Cell*, 13(3), 351–359.
- Gehring, M., Reik, W., & Henikoff, S. (2009). DNA demethylation by DNA repair. *Trends in Genetics*, 25(2), 82–90.
- Habibi, E., Brinkman, A. B., Arand, J., Kroeze, L. I., Kerstens, H. H. D., Matarese, F., et al. (2013). Whole-Genome Bisulfite Sequencing of Two Distinct Interconvertible DNA Methylomes of Mouse Embryonic Stem Cells. *Cell Stem Cell*, 13(3), 360–369.
- Heard, E., & Martienssen, R. A. (2014). Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell* 157(1), 95–109.
- Henderson, I. R., & Jacobsen, S. E. (2007). Epigenetic inheritance in plants. *Nature* 447(7143), 418–424.
- Hirsch, S., Baumberger, R., & Grossniklaus, U. (2012). Epigenetic variation, inheritance, and selection in plant populations. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 77, 97–104.
- Karnik, R., & Meissner, A. (2013). Browsing (Epi)genomes: a guide to data resources and epigenome browsers for stem cell researchers. *CellStemCell* 13(1), 14–21.
- Knippers, R., & Nordheim, A. (Hrsg.) (2015). *Molekulare Genetik*, 10 Aufl., Stuttgart: ThiemeVerlag, S. 568.
- Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell* 128(4), 693–705.
- Kubicek, S., Schotta, G., Lachner, M., Sengupta, R., Kohlmaier, A., Perez-Burgos, L., et al. (2006). The role of histone modifications in epigenetic transitions during normal and perturbed development. *Ernst Schering Res Found Workshop*(57), 1–27.

- Lewin, B. (1998). The mystique of epigenetics. *Cell* 93(3), 301–303.
- Maleszka, R. (2008). Epigenetic integration of environmental and genomic signals in honey bees. The critical interplay of nutritional, brain and reproductive networks. *Epigenetics* 3(4), 188–192.
- Mikkelsen, T. S., Ku, M., Jaffe, D. B., Issac, B., Lieberman, E., Giannoukos, G., et al. (2007). Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. *Nature*, 448(7153), 553–560.
- Seisenberger, S., Peat, J. R., & Reik, W. (2013). Conceptual links between DNA methylation reprogramming in the early embryo and primordial germ cells. *Current Opinion in Cell Biology*, 25(3), 281–288.
- Varga-Weisz, P. D., & Becker, P. B. (2006). Regulation of higher-order chromatin structures by nucleosome-remodelling factors. *Curr Opin Genet Dev* 16(2), 151–156.
- Wang, Y., Jorda, M., Jones, P. L., Maleszka, R., Ling, X., Robertson, H. M., et al. (2006). Functional CpG methylation system in a social insect. *Science*, 314(5799), 645–647.
- Weisenberger, D. J. (2014). Characterizing DNA methylation alterations from The Cancer Genome Atlas. *J Clin Invest* 124(1), 17–23.
- Whitcomb, S. J., Basu, A., Allis, C. D., & Bernstein, E. (2007). Polycomb Group proteins: an evolutionary perspective. *Trends in Genetics*, 23(10), 494–502.
- Whitelaw, N. C., & Whitelaw, E. (2006). How lifetimes shape epigenotype within and across generations. In: *Hum Mol Genet* 15(2), R131–137.
- Wossidlo, M., Nakamura, T., Lepikhov, K., Marques, C. J., Zakhartchenko, V., Boiani, M., et al. (2011). 5-Hydroxymethylcytosine in the mammalian zygote is linked with epigenetic reprogramming. *Nature Communications*, 2, 241.
- Youngson, N. A., & Whitelaw, E. (2008). Transgenerational epigenetic effects. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 9, 233–257.
- Zheng, X. W., Pontes, O., Zhu, J. H., Miki, D., Zhang, F., Li, W. X., et al. (2008). ROS3 is an RNA-binding protein required for DNA demethylation in Arabidopsis. *Nature*, 455(7217), 1259–1262.

Epigenetik

Ethische, rechtliche und soziale Aspekte

Heil, R.; Seitz, S.B.; König, H.; Robiński, J. (Hrsg.)

2016, VI, 211 S., Softcover

ISBN: 978-3-658-10036-0