

## 1.3 Epigenetik

R. HEIL UND J. JAHNEL

### **Zusammenfassung**

Epigenetik beschäftigt sich mit Prozessen zur Regulation von Genaktivitäten bei Zell- und Gewebsdifferenzierungen und der Weitergabe der Aktivierungsmuster an die Tochterzellen. Die in der DNA (Desoxyribonukleinsäure) vorliegende Erbinformation ist dabei nicht beteiligt. Die Steuerung erfolgt auf molekularbiologischer Ebene durch zellspezifische epigenetische Modifikationen, die durch endogene Faktoren wie Hormone und durch exogene Faktoren und Stressoren aus der Umwelt beeinflusst werden. Dadurch kommt es zur temporären Regulation der Genexpression, aber auch zu vererbaren zellulären Programmveränderungen. Epigenetische Signale wirken sich auf das Ablesen von Genen aus (Transkription). Hierzu zählen Reaktionen wie die Methylierung der DNA, aber auch die Modifikation von Histonen. Genregulierend wirken aber auch Veränderungen des Translationsprozesses.

Die Forschung zur Epigenetik beschäftigt sich mit der grundlegenden Frage, inwieweit sich äußere Signale aus der Umwelt auf die Feinabstimmung der genetischen Grundausstattung auswirken und damit unsere Genfunktion beeinflussen. Unter Umwelt versteht man die Gesamtheit der auf den Menschen einwirkenden Faktoren, also sowohl physikalische, chemische, physiologische als auch psychologische und soziale Aspekte.

Der erste Teil des Kapitels gibt einen kurzen Überblick, welche epigenetischen Signale es gibt und wie diese sich auf die epigenetischen Prozesse auswirken. Der zweite Teil skizziert die möglichen gesellschaftlichen Folgen der Erkenntnisse der Epigenetik. Im dritten Teil werden die epigenetischen Auswirkungen sogenannter endokriner Disruptoren vertiefend behandelt, da hier die umweltmedizinische Relevanz der Epigenetik besonders deutlich wird. „Endokrine Disruptoren“ sind Umweltchemikalien, die aufgrund ihrer hormonellen Wirksamkeit Veränderungen epigenetischer Markierungen hervorrufen. Dies kann sich auf die menschliche Gesundheit auswirken und beispielsweise Krankheiten wie Krebs auslösen. Es wird außerdem gezeigt, warum eine wissenschaftliche Risikoabschätzung von epigenetisch wirksamen Chemikalien vor enormen Herausforderungen steht. Die gesellschaftlichen Folgen epigenetisch wirksamer Chemikalien werden damit zu einer interdisziplinären Aufgabe für Wissenschaft, Politik und Ethik.

## Zum Verständnis des Begriffs „Epigenetik“

Unter dem Begriff Epigenetik wird eine Vielzahl an Prozessen zusammengefasst, die sich darauf auswirken, ob und wie bestimmte Gene abgelesen werden.

Wurden lange Zeit, nicht nur in den Medien, die Gene selbst als das Entscheidende, als Code des Lebens, betrachtet, so hat sich dies in den letzten Jahren geändert. Zwar ist es richtig, dass bestimmte Eigenschaften mit Genen verknüpfbar sind, aber selten kann man vom Vorhandensein eines Gens direkt darauf schließen, ob es sich auch wirklich auswirkt. Dies liegt zum einen daran, dass nur wenige Eigenschaften von einem oder zwei Genen abhängen, sondern beinahe immer vom Zusammenspiel unzähliger Gene. Zum anderen, und hier kommt die Epigenetik ins Spiel, kann ein Gen sich nur auswirken, wenn es auch abgelesen und in ein Protein übersetzt wird. Nun weiß man schon lange, dass nicht ständig alle Gene einer Zelle abgelesen werden, sondern nur ganz bestimmte. Unser Körper setzt sich aus mehr als 200 Zelltypen, wie z. B. Hautzellen, Keimzellen oder Muskelzellen, zusammen, und das, obwohl in jeder Zelle die vollständige DNA vorhanden ist.

Teile der DNA fungieren als sogenannte Promotoren. An diese Promotoren kann eine bestimmte Art von Proteinen, die sogenannten Transkriptionsfaktoren, andocken und das Ablesen des Gens einleiten. Damit sie dies tun können, muss der Promotorbereich des Gens aber zugänglich sein. Ob dies der Fall ist und in welchem Umfang, hängt von unterschiedlichen Faktoren ab.

Von der Vielzahl an möglichen epigenetischen Mechanismen, die Einfluss auf die Genexpression, d. h. auf das Ablesen der Gene nehmen, werden im Folgenden zwei der wichtigsten Mechanismen kurz skizziert: Die Veränderung von Histonen und die Methylierung der DNA. Die Histone, um die die DNA gewunden ist, besitzen sogenannte „Schwänze“, die aus den Histonmolekülen herausragen. An diese „Schwänze“ können unterschiedliche Moleküle andocken. Je nach Art der Moleküle, die an diese Schwänze andocken, reagiert das Histon unterschiedlich. Es kann unter anderem passieren, dass der um das Histon gewickelte DNA-Strang noch enger gewickelt wird und damit noch schlechter ablesbar wird, es kann aber auch sein, dass sich der Strang lockert und so bestimmte Bereiche des Genoms besser zugänglich werden. Aber selbst wenn ein Genombereich zugänglich ist, heißt das noch nicht, dass er auch gelesen werden kann. Ob eine Gensequenz gelesen werden kann, hängt von der Methylierung ab. Von Methylierung spricht man, wenn Methylgruppen (CH<sub>3</sub>) mit der DNA reagieren und dadurch das Ablesen einer Sequenz entweder unterdrücken oder – weitaus seltener – fördern (Walter u. Hümpel 2016). Die genannten Änderungen lassen die DNA-Sequenz, also die Abfolge der Basenpaare, unverändert. Epigenetische Veränderungen sind demnach keine genetischen Veränderungen, sie wirken sich aber auf die Gene aus. Die Methylierung von Genen ist – im Unterschied zur DNA-Sequenz selbst – nicht notwendigerweise über die Zeit konstant. Unterschiedlichste Umweltfaktoren können auf sie Einfluss nehmen. So sind beispielsweise die Methylierungsmuster von Rauchern anders als die von Nichtrauchern, die von sporttreiben-

den Menschen anders als die von nichtsporttreibenden, die von misshandelten Kindern anders als die von nicht misshandelten etc.

## Die Folgen epigenetischer Veränderungen

Mit den Erkenntnissen der Epigenetik rücken im zunehmenden Maße Umwelteinflüsse als mögliche Ursachen nicht nur für Erkrankungen, sondern auch für Verhaltensweisen in den Fokus der Forschung. Obwohl die allermeisten epigenetischen Studien auf Tiermodellen basieren und damit eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen unzulässig ist, kommt es doch immer wieder zu einer fragwürdigen Allianz zwischen Forschenden, Presseabteilungen und Medien (Juengst et al. 2014). Erkenntnisse, die durch in-vitro-Laborversuche oder im Tierversuch gewonnen wurden, werden spekulativ auf den Menschen übertragen oder für die Formulierung konkreter Handlungsanweisungen herangezogen. Solche Übertragungen scheinen vordergründig häufig ethisch wenig fragwürdig zu sein, da oft bereits bestehendes Wissen aus anderen Feldern bestätigt wird. Mit der Epigenetik ist zum einen die Hoffnung verbunden, zumindest teilweise anhand von Korrelationsstudien erkannten Beziehungen in Kausalbeziehungen umzudeuten oder doch zumindest die Korrelation zu stützen (Loi 2013). Zum anderen erhofft man sich, direkten therapeutischen Einfluss nehmen zu können (Drake u. Liu 2010), indem man versucht medikamentös auf die epigenetischen Markierungen einzuwirken. Problematisch ist jedoch, wenn aus ungesichertem epigenetischen Wissen Handlungsanweisungen erzeugt werden. Stellt man beispielsweise im Tierversuch fest, dass die Nachkommen von Rattenmüttern, die ihren Wurf intensiv pflegen, selbst dazu tendieren, ihren Nachwuchs intensiv zu pflegen und sich dies mit einem bestimmten Methylierungsmuster in Verbindung bringen lässt, besteht die Gefahr, dass eine solche Erkenntnis nicht nur direkt auf den Menschen übertragen wird, was bereits fragwürdig ist, sondern auch daraus abgeleitet wird, wie ein gutes Mutter-Kind-Verhältnis auszusehen hat.

Epigenetische Veränderungen können spezifische Krankheitsbilder nach sich ziehen. Diese Wirkmechanismen spielen unter anderem bei der Krebsentstehung, bei Autoimmunerkrankungen, Asthma, Diabetes und Herzkrankheiten eine wesentliche Rolle (Feinberg 2007, Owen u. Segars 2009, Newbold et al. 2009, Tang et al. 2012, Porta u. Lee 2012). Aber auch komplexe pathologische Phänomene wie Infertilität, Adipositas sowie neurologische Entwicklungsstörungen können mit einer veränderten epigenetischen Markierung in Zusammenhang gebracht werden (Nilsson et al. 2012, Leranthe et al. 2008). Epigenetische Veränderungen sind jedoch nicht prinzipiell mit adversen Effekten verbunden.

Entscheidend in Bezug auf mögliche soziale Auswirkungen des epigenetischen Wissens (Boldt 2016, Rothstein et al. 2009, Brukamp 2016) ist zum einen der genannte Umstand, dass epigenetische Prägungen zumindest im gewissen Umfang erblich sind (Grossniklaus et al. 2013) und zum anderen, dass die Hoffnung besteht, auf mannigfaltige Weise auf epigenetische Prägungen Einfluss nehmen zu können. Die Frage, ob epigenetische Veränderungen vererbbar sind, ist von besonderer Relevanz