

Technikzukünfte, Wissenschaft und Gesellschaft /  
Futures of Technology, Science and Society

Reinhard Heil · Stefanie B. Seitz  
Harald König · Jürgen Robiński *Hrsg.*

# Epigenetik

Ethische, rechtliche und soziale Aspekte

 Springer VS

---

# **Technikzukünfte, Wissenschaft und Gesellschaft / Futures of Technology, Science and Society**

## **Herausgegeben von**

A. Grunwald, Karlsruhe, Deutschland

R. Heil, Karlsruhe, Deutschland

C. Coenen, Karlsruhe, Deutschland

Diese interdisziplinäre Buchreihe ist Technikzukünften in ihren wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Kontexten gewidmet. Der Plural „Zukünfte“ ist dabei Programm. Denn erstens wird ein breites Spektrum wissenschaftlich-technischer Entwicklungen beleuchtet, und zweitens sind Debatten zu Technowissenschaften wie u.a. den Bio-, Informations-, Nano- und Neurotechnologien oder der Robotik durch eine Vielzahl von Perspektiven und Interessen bestimmt. Diese Zukünfte beeinflussen einerseits den Verlauf des Fortschritts, seine Ergebnisse und Folgen, z.B. durch Ausgestaltung der wissenschaftlichen Agenda. Andererseits sind wissenschaftlich-technische Neuerungen Anlass, neue Zukünfte mit anderen gesellschaftlichen Implikationen auszudenken. Diese Wechselseitigkeit reflektierend, befasst sich die Reihe vorrangig mit der sozialen und kulturellen Prägung von Naturwissenschaft und Technik, der verantwortlichen Gestaltung ihrer Ergebnisse in der Gesellschaft sowie mit den Auswirkungen auf unsere Bilder vom Menschen.

This interdisciplinary series of books is devoted to technology futures in their scientific and societal contexts. The use of the plural “futures” is by no means accidental: firstly, light is to be shed on a broad spectrum of developments in science and technology; secondly, debates on technoscientific fields such as biotechnology, information technology, nanotechnology, neurotechnology and robotics are influenced by a multitude of viewpoints and interests. On the one hand, these futures have an impact on the way advances are made, as well as on their results and consequences, for example by shaping the scientific agenda. On the other hand, scientific and technological innovations offer an opportunity to conceive of new futures with different implications for society. Reflecting this reciprocity, the series concentrates primarily on the way in which science and technology are influenced social and culturally, on how their results can be shaped in a responsible manner in society, and on the way they affect our images of humankind.

Prof. Dr. Armin Grunwald, Physiker, Mathematiker und Philosoph, lehrt Technikphilosophie und Technikethik am Karlsruher Institut für Technologie (KIT), ist Leiter des Instituts für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) in Karlsruhe und Leiter des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) in Berlin. / Professor Armin Grunwald, physicist, mathematician and philosopher, teaches the philosophy and ethics of technology at the Karlsruhe Institute of Technology (KIT), and is the director of the Institute for Technology Assessment and Systems Analysis (ITAS) in Karlsruhe and of the Office of Technology Assessment at the German Bundestag (TAB) in Berlin.

Reinhard Heil, Philosoph, ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am KIT-ITAS. / Reinhard Heil, philosopher, is a researcher at KIT-ITAS.

Christopher Coenen, Politikwissenschaftler, ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am KIT-ITAS und Herausgeber der Zeitschrift ‚NanoEthics: Studies of New and Emerging Technologies‘. / Christopher Coenen, political scientist, is a researcher at KIT-ITAS and the editor-in-chief of the journal ‚NanoEthics: Studies of New and Emerging Technologies‘.

---

Reinhard Heil • Stefanie B. Seitz  
Harald König • Jürgen Robiński (Hrsg.)

# Epigenetik

Ethische, rechtliche und  
soziale Aspekte

*Herausgeber*  
Reinhard Heil  
Karlsruhe, Deutschland

Harald König  
Karlsruhe, Deutschland

Stefanie B. Seitz  
Karlsruhe, Deutschland

Jürgen Robiński  
Hannover, Deutschland

Technikzukünfte, Wissenschaft und Gesellschaft / Futures of Technology, Science and Society

ISBN 978-3-658-10036-0

ISBN 978-3-658-10037-7 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-658-10037-7

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer VS

© Springer Fachmedien Wiesbaden 2016

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Lektorat: Frank Schindler, Monika Mülhausen

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Fachmedien Wiesbaden ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media ([www.springer.com](http://www.springer.com))

---

# Inhalt

Einleitung .....	7
<i>Reinhard Heil, Stefanie B. Seitz, Jürgen Robiński und Harald König</i>	
Einführung in die Epigenetik .....	15
<i>Jörn Walter und Anja Hümpel</i>	
Zu früh oder zu spät? Zur Beurteilung emergenter Technologien .....	35
<i>Michael Decker</i>	
Widerlegt die Epigenetik den Gendeterminismus? Es kommt darauf an ... ..	45
<i>Sebastian Schuol</i>	
Identität und Nichtidentität. Intergenerationale Gerechtigkeit als Gegenstand einer Ethik der Epigenetik .....	59
<i>Philipp Bode</i>	
Genetik, Epigenetik und Formen des Handelns. Zur ethischen Ambivalenz epigenetischen Wissens .....	75
<i>Joachim Boldt</i>	
Epigenetik: Biologische, medizinische, soziale und ethische Herausforderungen .....	89
<i>Kirsten Brukamp</i>	
Der öffentliche Diskurs zur Epigenetik – Lernen und Gestalten! .....	101
<i>Stefanie B. Seitz</i>	

---

Stand des öffentlichen Diskurses zur Epigenetik .....	115
<i>Stefanie B. Seitz und Sebastian Schuol</i>	
Epigenetik – neue Aspekte für die Chemikalienpolitik .....	131
<i>Jutta Jahnelt</i>	
Epigenetik und rechtliche Regulierung. Eine Herausforderung im Spannungsfeld zwischen Schutzpflichten des Staates, Generationenverantwortung und individuellen Freiheitsrechten .....	145
<i>Jürgen Robiński</i>	
Epigenetik und Persönlichkeitsschutz .....	163
<i>Caroline Fündling</i>	
Adams Apfel und sein Erbe. Ethische Perspektiven auf die Epigenetik mit einem Seitenblick auf das Feld der Körpergewichtsregulation .....	179
<i>Jens Ried</i>	
Epigenetik und Erbsünde. Theologisch-Ethische Reflexionen zu Erbllichkeit und Verantwortung .....	195
<i>Harald Matern</i>	
Autoren .....	211

---

# Einleitung

Reinhard Heil, Stefanie B. Seitz, Jürgen Robiński und Harald König

Innerhalb der letzten zehn Jahre hat sich die Epigenetik als ein Zweig der Molekulargenetik ausgebildet und erlebt derzeit einen regelrechten Hype. Die moderne Epigenetik vereint Wissenschaftler/innen aus den Lebenswissenschaften, der organischen Chemie und der Informatik und Ingenieurwissenschaften bei der Beantwortung der Frage, wie Umwelteinflüsse die Genexpression langfristig und sogar bis in folgende Generationen beeinflussen können. Im Fokus sind dabei hauptsächlich folgende drei Prozesse: Die nachträgliche Modifikation bestimmter DNS-Basen (z. B. DNS-Methylierungen), die Veränderungen des Chromatins (z. B. durch Modifikationen von Histon-Zusammensetzung und -Struktur) und RNS-vermittelte Genregulationsmechanismen (z. B. sog. RNA interference) (vgl. z. B. in Youngson und Whitelaw 2008).

Die Epigenetik hat nicht nur den Verständnishorizont in Bezug auf die Regulationsmechanismen, die das Erscheinungsbild von Lebewesen beeinflussen, enorm erweitert, sondern auch ein neues, umfänglicheres Bild der Vererbung und schließlich auch der Evolutionstheorie entwickelt. Die grundsätzliche Feststellung, dass ein veränderter Phänotyp auch in Folgegenerationen auftritt, also vererbt wurde, ohne dass eine Veränderung in der entsprechenden Gensequenz nachweisbar wäre, reizte dazu, die Epigenetik als „Science of Change“ (bspw. Weinhold 2006) zu bezeichnen. Und es wird noch immer heftig gestritten, ob einige der Thesen von Jean Baptiste Lamarck (1744 – 1829) doch aus der Mottenkiste der Wissenschaftsgeschichte geholt werden sollten. Sicher ist, auch wenn es im Moment noch keine endgültigen Festlegungen dazu gibt, welche (molekular)biologischen Phänomene unter „Epigenetik“ fallen und welche nicht, dass die Epigenetik in den Lebenswissenschaften als revolutionär wahrgenommen wird. Und diese Ungenauigkeit in der Definition teilt sich die Epigenetik mit anderen jungen Wissenschaftsdisziplinen und emergenten Technologien (bspw. der Nanotechnologie oder der Synthetischen Biologie, vgl. dazu Fleischer und Quendt 2007; König et al. 2013). Der Begriff „Epigenetik“

dient im Moment oft noch als eine Art „programmatischer Überbegriff“<sup>1</sup> und hilft so den Akteuren der Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten in diesem Bereich, unter forschungsförderungspolitischen Gesichtspunkten strategisch zu agieren.

Denn die epigenetischen Wissensbestände haben neben ihrer Bedeutung für die Grundlagenforschung auch ein enormes Potential für Innovationen – und viele Akteursgruppen erhoffen Fortschritte in ihren Bereichen. Allen voran die Mediziner, die im Kampf gegen die großen Volkskrankheiten der westlichen Welt (darunter Krebs, Alzheimer und Diabetes) mit Hilfe der Epigenetik vorankommen wollen. Dies weckt natürlich auch große Hoffnungen bei Patienten und ihren Angehörigen. Darüber hinaus kommen aus der epigenetischen Forschung starke Hinweise, dass unser alltägliches Verhalten (z. B. Ernährungsgewohnheiten oder Genussmittelkonsum), soziale Erfahrungen (z. B. mütterliche Zuwendung, traumatische Erfahrungen, Stress), bestimmte Chemikalien und andere Umwelteinflüsse Auswirkungen auf das Epigenom<sup>2</sup> haben können. Sprich, sie können sich in den epigenetischen Markierungen auf unserem Genom widerspiegeln bzw. dort ihre Spuren hinterlassen (vgl. Weinhold 2006). Hinzu kommt, dass einige dieser epigenetischen Markierungen vererbbar zu sein scheinen und somit sogar Einfluss auf die nächsten Generationen haben (vgl. Grossniklaus et al. 2013). Eine jüngere Theorie bringt auch die Entstehung von Homosexualität in Zusammenhang mit epigenetischen Mechanismen (vgl. Rice et al. 2012). Aber auch jenseits von Therapie und Diagnostik von Krankheiten wie Krebs oder Diabetes haben Erkenntnisse aus der Epigenetik bereits heute wachsenden Einfluss auf unser Leben, beispielsweise der Frage nach dem Einfluss von Umweltbedingungen auf unser Verhalten und die Folgen von *In-vitro*-Fertilisation (van Montfoort et al. 2004) oder dem in der Tierzucht angewendeten reproduktiven Klonen (Smith et al. 2012).

Gleichzeitig sind die Konsequenzen dieser Erkenntnisse für unsere Gesellschaft und das tägliche Leben eines jeden Einzelnen von uns noch weitgehend unerforscht. Bisher sind nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen zu rechtlichen, ethischen und sozialen Auswirkungen der Epigenetik veröffentlicht worden (bspw. Rothstein et al. 2009, Rothstein 2013) und die Aufmerksamkeit in den entsprechenden Disziplinen außerhalb der Lebenswissenschaften ist bisher eher gering. Dabei gibt es

---

1 In der Literatur werden diese auch als „boundary objects“ (Star und Griesemer 1989; Guston 2001) oder „umbrella terms“ (Rip und Voß 2013) bezeichnet. Es handelt sich dabei um (Ober)Begriffe, die einerseits offen genug sind für die Nutzung durch unterschiedliche Gruppen und deren eigenen Interpretationen davon zulassen, aber andererseits auch eng genug definiert sind, sodass sie dennoch eine „globale Identität“ bewahren und ein geteiltes Verständnis gewährleisten.

2 Das Epigenom stellt die Gesamtheit der epigenetischen Information „auf“ einem Genom dar.

noch viele offene Forschungsfragen, bezüglich der Definition und Abgrenzung des Begriffs Epigenetik sowie der Identifizierung relevanter Bereiche und für die Epigenetik spezifischer Probleme. Die BMBF Klausurwoche, deren Ergebnisse Ihnen hier vorliegen, befasste sich mit der Identifizierung ebendieser spezifischen rechtlichen, ethischen und sozialen Implikationen. Bisher wurden folgende Fragen ins Gespräch gebracht, die auch von den Autorinnen und Autoren dieses Bandes aufgegriffen und detailliert analysiert werden:

- Regulierung der Forschung sowie die Frage nach dem verantwortlichen Umgang mit den epigenetischen Wissensbeständen und vorhandenem „Nichtwissen“<sup>3</sup>,
- Regulierung von Gesundheits-, Umwelt- und Arbeitsschutz,
- Rechtsfolgen bezüglich Personenschäden und ärztlichen Kunstfehlern aber auch Eigenverantwortlichkeit, Privatsphäre und Datenschutz,
- Gerechtigkeitsfragen wie Gleichheit und Diskriminierung, der Zugang zu Gesundheitsversorgung sowie Generationengerechtigkeit, und
- weitere normative Fragen, bspw. nach (Selbst)Verantwortung.

Insgesamt sollen die Beiträge im vorliegenden Band zur Klärung der Frage beitragen, welche Bedeutung die Wissensbestände der epigenetischen Forschung für die Gesellschaft haben bzw. haben könnten, welche Deutungen möglich sind und ob sie geeignet sind, zu neuen Denkweisen und Werteveränderungen zu führen.

Den Auftakt des vorliegenden Bandes macht der Beitrag *Einführung in die Epigenetik* von Jörn Walter und Anja Hümpel. Der Epigenetiker und seine Co-Autorin geben in ihrem Beitrag eine Einführung in die die Grundlagen der Epigenetik und stellen allgemeinverständlich und an konkreten Beispielen den aktuellen Stand der Forschung dar.

Michael Decker geht in seinem Beitrag *Zu früh oder zu spät? Zur Beurteilung emergenter Technologien* der Frage nach, um welche Themen sich die Technikfolgenforschung kümmert und wann? Die Technikfolgenforschung befindet sich in dem Dilemma, dass es ein Spannungsfeld zwischen der frühen und späteren Befassung mit Technikfolgen gibt. Will man Technik gestalten, muss man sehr früh über

---

3 Mit „Nichtwissen“ ist hier nicht das „Noch-Nicht-Wissen“ gemeint, welches „durch weitere Forschung in Wissen überführt werden könnte“, sondern „irreduzibles Nichtwissen, das mit den durch Wissenschaft immer wieder neu gestellten Fragen nach der gesellschaftlichen Zukunft und den damit verbundenen langfristigen Planungshorizonten notwendigerweise entsteht. Typisch ist dies z. B. für die Einschätzung von Risiken und Folgen neuer wissenschaftlich-technischer Verfahren, die entscheidend für politisches Handeln ist, für die von Seiten der Wissenschaft aber allenfalls plausible Annahmen, nicht aber gesicherte Erkenntnisse gegeben werden“ (Hennen et al. 2004, S. 19).

mögliche Folgen nachdenken, verfügt aber zu diesem Zeitpunkt noch über wenig Wissen. Wartet man bis ausreichend Wissen vorliegt, ist der technische Entwicklungsprozess aber schon so weit fortgeschritten, dass es kaum mehr Möglichkeiten zur Gestaltung gibt. Auf dieses Dilemma hat die Technikfolgenabschätzungen (TA) reagiert und insbesondere für die Beurteilung von so genannten „New and Emerging Science and Technologies“ (NEST) ein Instrumentarium entwickelt. Decker stellt diese Kriterien vor und leitet aus ihnen Konsequenzen für die Befassung von TA mit der Epigenetik ab.

Epigenetische Forschungsergebnisse werden häufig als Widerlegung des sogenannten Gendeterminismus angeführt. Ob dies gerechtfertigt ist, untersucht Sebastian Schuol in seinem Beitrag *Widerlegt die Epigenetik den Gendeterminismus? Es kommt darauf an ...* Ob die Epigenetik den Gendeterminismus widerlegt, ist abhängig vom zugrunde gelegten Informationsbegriff. Zwar widerlegt das Argument der Gen/Umwelt-Interaktion eine einfache Version des Gendeterminismus, es bleibt aber eine komplexere Version bestehen. Die vermeintliche Lösung fördert, so Schuols These, sogar unterschwellig das gendeterministische Denken. Ein komplexer Gendeterminismus entsteht, wenn man genetische Information im intentionalen Sinne einer Instruktion versteht, da dann die epigenetische Information lediglich zu deren Regulation dient. Zur umfassenden Widerlegung des Gendeterminismus reicht der Verweis auf die Gen/Umwelt Interaktion deshalb nicht aus.

Die spezifischen ethischen Probleme, die mit der Epigenetik verbunden sind, sind Gegenstand des Beitrags *Identität und Nichtidentität. Intergenerationale Gerechtigkeit als Gegenstand einer Ethik der Epigenetik* von Phillip Bode. Im Anschluss an die sogenannten Överkalix-Studien (Kaati et al. 2002), die unter anderem zeigten, dass eine in einem bestimmten Zeitraum bestehende Unterernährung bei Jungen offenbar einen abschwächenden Effekt auf das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung bei ihren direkten Nachkommen zeigte, geht Bode der Frage nach, ob man, um das (statistische) Erkrankungsrisiko möglicher Urenkel zu verringern, dem eigenen Kind eine, wenn auch nur geringe, Unterernährung zumuten darf oder gar dazu ethisch verpflichtet ist.

Joachim Boldt zeigt in seinem Beitrag *Genetik, Epigenetik und Formen des Handelns – Zur ethischen Ambivalenz epigenetischen Wissens* auf, dass die Epigenetik es notwendig macht, die Diskussion um ethische Aspekte der Genetik um zwei Hinsichten zu ergänzen. Zum einen führt der Einbezug von Umweltfaktoren dazu, dass sich das Verhältnis des Einzelnen, dem prädiktive Diagnosen gestellt werden, zu diesem Wissen ändert. Zum anderen stellt sich die Frage, wie das für den Patienten nutzbare Wissen der Epigenetik in den für das Alltagsleben des Patienten relevanten maßgeblichen Kontext des sozial-kommunikativen Handelns eingebettet werden kann.

Kirsten Brukamps Beitrag *Epigenetik: Biologische, medizinische, soziale und ethische Herausforderungen* identifiziert eine Reihe von Schwierigkeiten, die mit den stetig größer werdenden epigenetischen Wissensbeständen in der Biologie und deren Schlussfolgerungen für Soziologie und Ethik verbunden sind. Hinsichtlich der Disziplinen Biologie und Medizin ist es schwierig, den genauen theoretischen Status der Epigenetik im Nexus zwischen Nukleotidsequenz und Genregulation zu bestimmen. Aus sozialwissenschaftlicher Sicht bestehen große Unsicherheiten im Hinblick auf Nichtwissen und Nichtkönnen als soziologische Kategorien. Ethisch besonders bedeutsam sind die Themen Wissens- und Risikokommunikation, intergenerationale Gerechtigkeit, Reproduktion sowie gesellschaftliche und öffentliche Verantwortung. Es stellt sich die Frage, wie – unter Berücksichtigung der unsicheren Wissensbestände der Epigenetik – die Bevölkerung aufgeklärt werden muss und kann.

Stefanie B. Seitz zeigt in ihrem Beitrag *Der öffentliche Diskurs zur Epigenetik – Lernen und Gestalten!*, welche Bedeutung die Untersuchung der öffentlichen Wahrnehmung für die Abschätzung der Folgen neuer Wissenschaften und Technologien hat und welche Lehren daraus gezogen werden können (und sollten). Da nicht nur der wissenschaftliche, sondern auch der öffentliche Diskurs darüber initiiert und in den Medien präsent ist, stellt ihr Beitrag die Frage, inwiefern wissenschaftliche Akteure diesen Diskurs durch aktive Teilnahme bewusst gestalten sollten. Dies geht von der Annahme aus, dass Epigenetiker/innen durch die Veröffentlichung ihrer Ergebnisse sowie die Forschenden aus den Geistes- und Sozialwissenschaften durch ihre Aktivitäten zwangsläufig den Diskurs beeinflussen. Ziel einer reflektierten Beteiligung am öffentlichen Diskurs könnte sein dazu beizutragen – ganz im Sinne von „Responsible Research and Innovation“ (RRI)<sup>4</sup> – einen gesellschaftlich getragenen, verantwortlichen Umgang mit diesem Wissenschaftsfeld und seiner Anwendung zu finden.

Im Beitrag von Stefanie B. Seitz und Sebastian Schuol wird erstmals für den deutschsprachigen Raum eine empirische Datengrundlage zum *Stand des öffentlichen Diskurses zur Epigenetik* vorgestellt. Der Beitrag stellt drei Fallstudien vor: Erstens eine Medienanalyse, die die Kommunikatoreseite untersucht; zweitens eine Diskursanalyse, die die Position der Rezipienten erfasst und drittens die

---

4 RRI wird seit einigen Jahren als neuer konzeptioneller Rahmen zur Gestaltung und Förderung von Innovationsprozessen diskutiert – mit dem Ziel, durch die kontinuierliche Einbindung unterschiedlichster Akteursgruppen in den Innovationsprozess von Anfang an, Innovationen besser an gesellschaftliche Bedürfnisse anzupassen und diese damit auch erfolgreicher zu machen. Das RRI Konzept wurde maßgeblich durch die Europäische Kommission eingebracht (von Schomberg 2013, EC 2013) und von TA-Forschenden aufgegriffen und weiter entwickelt (Owen et al. 2013).

Auswertung einer öffentlichen Veranstaltung zur Epigenetik<sup>5</sup>. Dabei zeigte sich, dass vor allem der Aspekt Eigenverantwortung im öffentlichen Diskurs eine Rolle spielt und dass dieser Diskurs bisher noch sehr verhalten und vorrangig in den Medien geführt wird.

Jutta Jahnels Beitrag *Epigenetik – neue Aspekte für die Chemikalienpolitik* geht der Frage nach, ob die bestehenden Regulierungen von Chemikalien mögliche epigenetische Wirkungsmechanismen ausreichend berücksichtigen. Im Zentrum ihrer Ausführungen stehen die hormonstörenden Effekte sogenannter endokriner Disruptoren, wie beispielsweise Bisphenol A. Jahnelt sieht die Folgen anthropogen bedingter Veränderungen der Umwelt, die Einfluss auf epigenetische Mechanismen nehmen, als eine Herausforderung, deren Bewältigung die enge Zusammenarbeit von Wissenschaft, Politik und Ethik erfordert.

Der Beitrag *Epigenetik und rechtliche Regulierung – Eine Herausforderung im Spannungsfeld zwischen Schutzpflichten des Staates, Generationenverantwortung und individuellen Freiheitsrechten* von Jürgen Robiński widmet sich der Frage, für welche Rechtsgebiete die Epigenetik von Bedeutung sein könnte. Welche Folgen haben die epigenetischen Erkenntnisse zum Beispiel für die Risikobewertung neuer und alter Technologien und Noxen? Wer ist verantwortlich und wer haftet im Falle epigenetisch relevanter Umwelteinflüsse? Sind epigenetische Veränderungen als Gesundheitsverletzung anzusehen, die zivilrechtliche Schadensersatz- oder sozialrechtliche Leistungsansprüche begründen können? Welche Bedeutung haben epigenetisch relevante Umwelteinflüsse für den öffentlichen Gesundheitsschutz in Gestalt von Vorsorge und Prävention, den Arbeits-, Mutter- und Kinderschutz?

Ebenfalls aus einer juristischen Perspektive geht Caroline Fündling in ihrem Beitrag *Epigenetik und Persönlichkeitsschutz* der Frage nach, ob die Erkenntnisse der Epigenetik ähnliche Persönlichkeitsrelevanz aufweisen wie genetische Daten und ob sie eine Neubewertung bestehender Schutzkonzepte erfordern. Genetische Daten können, da sie prinzipiell unveränderlich sind, Einfluss auf reproduktive Entscheidungen nehmen und nicht nur für den direkt Betroffenen, sondern auch für dessen Verwandte, von Relevanz sein. Sie gelten daher als besonders schützenswert. Zum einen unterliegen genetische Daten dem informationellen Selbstbestimmungsrecht, zum anderen soll das sog. Recht auf Nichtwissen vor den belastenden Inhalten genetischer Informationen schützen. Ob dies auch für epigenetische Daten gilt, fragt dieser Beitrag.

Die Adipositas (Fettleibigkeit) gilt als eine der folgenreichsten Zivilisationskrankheiten. Epigenetische Ansätze sind in der Adipositas-Forschung daher von

---

5 Dabei handelt es sich um die Abschlussveranstaltung der BMBF Klausurwoche, deren Ergebnisse in diesem Band versammelt sind.

besonderem Interesse, da die Aktivität von Genen, die mit der Entstehung von Adipositas in Verbindung gebracht werden, potentiell epigenetisch beeinflusst werden können, z. B. durch die Art und Weise der Ernährung. Jens Ried geht in seinem Beitrag *Adams Apfel und sein Erbe. Ethische Perspektiven auf die Epigenetik mit einem Seitenblick auf das Feld der Körpergewichtsregulation* sozialetischen Fragestellungen, etwa nach Gerechtigkeit und Gleichheit in der Gesundheitsversorgung oder nach dem Verhältnis des genetischen Befundes zur persönlichen Verantwortung, nach.

Harald Materns Beitrag *Epigenetik und Erbsünde – Theologisch-Ethische Reflexionen zu Erblichkeit und Verantwortung* verbindet zwei theologisch-ethische Perspektiven auf die Epigenetik zu einem verantwortungsethischen Entwurf. Er fragt, welche Aspekte des Themas einen Bezug zur christlichen Tradition aufweisen und legt dabei den Fokus einerseits auf die öffentlich-mediale Rezeption, andererseits auf die strukturelle Nähe einiger Aspekte der Epigenetik zur christlichen Erbsündenlehre, die einen zentralen Bestandteil theologischer Anthropologie bildet. Verantwortung ist für die christliche Erbsündenlehre von zentraler Relevanz. Der Verantwortungsbegriff kann durch die Auseinandersetzung mit der Epigenetik präziser formuliert werden. Dies ermöglicht es, die Entmoralisierung des öffentlichen Diskurses, ein zentrales Anliegen gerade einer theologisch-ethischen Position, voranzutreiben.

Die Beiträge dieses Bandes sind das Resultat der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) großzügig finanzierten Klausurwoche „Epigenetik – Ethische, rechtliche und soziale Aspekte“, die 2013 von den Herausgebern am Institut für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) durchgeführt wurde. Wir möchten uns an dieser Stelle bei Claudia Brändle, Muazez Genc und Martin Sand für die Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der Klausurwoche herzlichst bedanken.

## Literatur

- EC (Europäische Kommission) (2013). Options for Strengthening Responsible Research and Innovation. Brussels: Directorate-General for Research and Innovation Science in Society, European Commission (EUR25766). [http://ec.europa.eu/research/science-society/document\\_library/pdf\\_06/options-for-strengthening\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/options-for-strengthening_en.pdf).
- Fleischer, T., & Quendt, C. (2007). *Unsichtbar und unendlich – Bürgerperspektiven auf Nano-partikel -- Ergebnisse zweier Fokusgruppen-Veranstaltungen in Karlsruhe*. Karlsruhe: Wissenschaftliche Berichte (FZKA 7337).

- Grossniklaus, U., Kelly, B., Ferguson-Smith, A.C., Pembrey, M., & Lindquist, S. (2013). Transgenerational epigenetic inheritance: How important is it? *Nature Review Genetics* 14(3), 228-235.
- Guston, D. H. (2001). Boundary organizations in environmental policy and science: An introduction. *Science, Technology, & Human Values* 26(4), 399-408.
- Hennen, L., Petermann, Th., & Scherz, C. (Hrsg.) (2004). *Partizipative Verfahren der Technikfolgen-Abschätzung und parlamentarische Politikberatung. Neue Formen der Kommunikation zwischen Wissenschaft, Politik und Öffentlichkeit*. Berlin: Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB), TAB-Arbeitsbericht Nr. 96.
- Kaati, G., Bygren, L. O., & Edvinsson, S. (2002). Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European Journal of Human Genetics*, 10, 682-688.
- König, H., Frank, D., Heil, R., & Coenen, C. (2013). Synthetic Genomics and Synthetic Biology Applications Between Hopes and Concerns. *Current Genomics* 14(1), 11-24.
- Owen, R., Stilgoe, J., Macnaghten, P., Gorman, M., Fisher, E., & Guston, D. (2013). A Framework for Responsible Innovation. In Owen, R., Heintz, M. & Bessant, J. (Hrsg.): *Responsible Innovation* (S. 27-50). Chichester, UK: Wiley.
- Rice, W.R., Friberg, U., & Gavrillets, S. (2012). Homosexuality as a Consequence of Epigenetically Canalized Sexual Development. *The Quarterly Review of Biology* 87(4), 343-368.
- Rip, A., & Voß, J.-P. (2013). Umbrella terms as a conduit in the governance of emerging science and technology. *Science, Technology and Innovation Studies* 9, 39-59.
- Rothstein, M. A., Cai, Y., & Marchant, G. E. (2009). The ghost in our genes: Legal and ethical implications of epigenetics. *Health matrix* 19(1), 1-62.
- Rothstein, M. (2013). Legal and Ethical Implications of Epigenetics. In R. L. Jirtle & F. L. Tyson (Hrsg.): *Environmental Epigenomics in Health and Disease* (S. 297-308). Berlin/Heidelberg: Springer.
- Smith, L. C., Suzuki, J., Goff, A. K., Filion, F., Therrien, J., Murphy, B. D., Kohan-Ghadr, H. R., Lefebvre, R., Brisville, A. C., Buczinski, S., Fecteau, G., Percin, F. & Meirrelles, F. V. (2012). Developmental and epigenetic anomalies in cloned cattle. *Reproduction in Domestic Animals* 47, 107-114.
- Star, S.L., & Griesemer, J.R. (1989). Institutional Ecology, 'Translations' and Boundary Objects: Amateurs and Professionals in Berkeley's Museum of Vertebrate Zoology, 1907-39. *Social Studies of Science* 19(3), 387-420.
- van Montfoort, A.P., Hanssen, L.L., de Sutter, P., Viville, S., Geraedts, J.P., & de Boer, P. (2012). Assisted reproduction treatment and epigenetic inheritance. *Hum. Reprod. Update* 18(2), 171-197.
- von Schomberg, R. (2013): A vision of responsible innovation. In Owen, R., Heintz, M., Bessant, J. (Hrsg.): *Responsible Innovation*. Chichester (S. 51-74). Chichester, UK: Wiley.
- Weinhold, B. (2006). Epigenetics: the science of change. *Environ. Health Perspect.* 114(3), A160 - A167.
- Youngson, N.A., & Whitelaw, E. (2008). Transgenerational Epigenetic Effects. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 9(1), 233-257.

---

# 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-Basen<sup>1</sup> oder an Verpackungsproteinen der DNA, den Histonen, etabliert. Moderne Sequenziermethoden erlauben es, diese verschiedenen epigenetischen Modifikationstypen exakt zu verorten und ihre funktionelle Bedeutung einer genspezifischen 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 Chromatins<sup>2</sup> führen ohne die primäre Nukleotidsequenz<sup>3</sup> 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 färbaren 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 Moleküle, 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. Prionen<sup>4</sup>, 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 Modifikationen<sup>5</sup>, 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,