berlin-brandenburgische
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht

1. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

In:
Walter, Jörn / Hümpel, Anja (Hrsg.): Epigenetik : Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. – 978-3-8487-2739-1. – Baden-Baden: Nomos, 2017, S. 23-29

(Forschungsberichte / Interdisziplinäre Arbeitsgruppen, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften ; 37)

Persistent Identifier: urn:nbn:de:kobv:b4-opus-28976

Die vorliegende Datei wird Ihnen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter einer Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (cc by-nc-sa 4.0) Licence zur Verfügung gestellt.

1. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

1.1 Biologischer Hintergrund und Bedeutung der Epigenetik

Die Epigenetik umschreibt ein Spektrum von Mechanismen, die zur Funktion von Genomen und zur Steuerung von Genen in allen Organismen beitragen. Epigenetische Mechanismen führen entweder zu direkten, langfristig über Zellteilungen hinweg stabil weitergegebenen biochemischen Veränderungen an Genen oder beeinflussen kurzzeitig die Menge der Genprodukte über Mechanismen der RNA-Interferenz.

Vererbbare genspezifische epigenetische Modifikationen finden in Eukaryonten auf zwei Ebenen statt: Methylierung von DNA-Basen und Modifikationen der chromosomalen Gerüstproteine, der Histone. Beide Formen epigenetischer Modifikationen zusammen funktionieren als regulatorische Genschalter. Einmal gesetzte epigenetische Modifikationen werden über Zellteilungen hinweg meist stabil beibehalten („vererbt"). Sie können aber auch wieder entfernt werden. Durch das Setzen und Entfernen kommt es zu einem An- und Abschalten von Genen, das heißt, die Genprogramme verschiedener Zellen eines Organismus werden nachhaltig epigenetisch gesteuert. Eine geregelte, zellspezifische Verteilung epigenetischer Modifikationen ist essenziell für eine geordnete Entwicklung und Zelldifferenzierung eines Organismus.

Zusätzlich zu einer Genomanalyse eröffnet die Epigenetik als wissenschaftliche Disziplin ein deutlich tieferes Verständnis der Steuerung von Genen in gesunden und kranken Zellen. Epigenetische Analysen erweitern dabei nicht nur unser Verständnis der Regulation proteincodierender Genabschnitte, sondern geben auch neue umfangreiche Erkenntnisse im Bereich der „nicht codierenden" Abschnitte unseres Genoms. Die Kenntnis epigenetischer Modifikationen liefert uns zudem wichtige Einblicke in die räumlich-funktionelle Organisation von Chromosomen und deren Bedeutung für die Zellfunktion. In Verbindung mit anderen „omics"-Daten (vor allem Transkriptom-Daten) bieten epigenetische Daten direkte molekulare Einblicke in die normale und veränderte Regulation von Genen. Beim Menschen ergeben sich daraus ganz neue Perspekti-

ven für die Beurteilung zellbezogener Aspekte der Entwicklung sowie der Entstehung und Ausprägung von Krankheiten. Der Vergleich von genetischen und epigenetischen Daten erlaubt es, den Einfluss der individuellen genetischen Grundausstattung auf den Krankheitsverlauf besser zu verstehen und Aspekte des Alterns und die Wirkung äußerer Einflüsse (Stress, Schadstoffe, Ernährung u. a.) zu bestimmen.

Die Epigenetik erweitert die bisherigen Konzepte der Vererbungslehre und ergänzt hier unsere Vorstellung von einer exklusiv genetisch bestimmten Regulation der Gene. Sie bietet tiefe Einblicke in die individuelle und zellspezifische Nutzung der Genome und eröffnet ein tieferes Verständnis genregulatorischer Veränderungen in Prozessen der Entwicklung, des Alterns und bei Erkrankungen. Sie ist ein Kernthema der Lebenswissenschaften und sollte in weiten Bereichen der biomedizinischen Forschung berücksichtigt werden.

1.2 Epigenetik und individuelle Anpassung

Vergleiche epigenetischer Muster erlauben eine Unterscheidung veränderter (z. B. erkrankter) und unveränderter (z. B. gesunder) Genregulation in Zellen – im Extremfall sind diese Unterschiede in eineiigen, genetisch identischen Zwillingen beobachtbar. Epigenetische Muster kann man in einzelnen Zellen bestimmen. Sie geben daher eine direkte Auskunft über anpassungs- oder krankheitsassoziierte Prozesse in betroffenen Zellen oder Geweben. In Pflanzen werden epigenetische Daten genutzt, um Anpassungsmechanismen an veränderte Umweltbedingungen (Salz-, Temperatur- oder Trockenstress), Paramutationen (epigenetische mutationsähnliche Phänomene) und Mechanismen der Infektionsabwehr (RNA-Viren) besser zu verstehen.

Die individuelle Ausprägung der genetischen Grundausstattung eines Organismus wird durch Umweltfaktoren und Lebensführung beeinflusst. Die Epigenetik bietet hier neue weiterreichende Konzepte, die Beziehung zwischen Genom und Umwelt zu untersuchen und zu verstehen. Äußere Einflüsse, wie Ernährung, Klima oder Schadstoffe, können epigenetische Veränderungen verursachen. Viele funktionelle und vergleichende Studien untersuchen solche epigenetischen Anpassungsveränderungen im Menschen. Sie verfolgen das Ziel, den molekularen Ursachen umweltbedingter und chronischer Erkrankungen des Menschen auf die Spur zu kommen. Gleiches gilt auch für Prozesse des Alterns. Jüngste Befunde zeigen, dass man mithilfe epigenetischer Signaturen das biologische Alter eines Menschen sehr genau bestimmen kann. Alterung, aber auch psychosoziale und traumatische Ereignisse können nachhaltige epigenetische Veränderungen im Gehirn auslösen. Epigenetische Studien eröffnen so eine neue Sichtweise auf Spielräume genetisch bedingter Persönlichkeitsausbildung und deren Veränderbarkeit. Die bislang jedoch meist epidemiologisch ausgerichteten vergleichen-

den epigenetischen Studien ermitteln Wahrscheinlichkeiten, ob die messbaren körperlichen oder psychischen Merkmale mit epigenetischen Veränderungen korrelieren. Diese Ergebnisse geben häufig keinen direkten Aufschluss über die funktionellen Konsequenzen der epigenetischen Veränderungen. Trotz dieser Einschränkungen werden die Daten oft für weitgehende Interpretationen und Verallgemeinerungen herangezogen.

Generell sind epigenetische Studien zur Abschätzung der Risiken von Umwelteinflüssen von großer Bedeutung. Sie bieten den derzeit besten molekularen Ansatz, den Einfluss von Umweltfaktoren auf unsere Gene zu bestimmen. Es ist wichtig, epigenetische Vergleichsstudien auf geeigneten, gut kontrollierten, standardisierten und hinsichtlich ihrer Zusammensetzung analogen Proben/Populationen aufzubauen, um eine valide Abschätzung gesundheitlicher Risiken und Risikofaktoren zu erhalten. Initiativen wie die „Nationale Kohorte zur Erforschung von Volkskrankheiten, ihrer Früherkennung und Prävention" bieten hierzu den passenden Rahmen.

1.3 Epigenetische Vererbung

Die Möglichkeit der transgenerationellen Vererbbarkeit epigenetischer Modifikationen erweitert unser Verständnis einer rein genetisch bestimmten Vererbung. Für Menschen und Pflanzen wurde gezeigt, dass epigenetische Informationen weniger bestimmter Gene von Eltern an die Nachkommen vererbt werden. Man bezeichnet dies als „elterliche Prägung" (Imprinting). Es gibt darüber hinaus Hinweise, dass auch „spontan" erworbene epigenetische Veränderungen im geringen Ausmaß über mehrere Generationen vererbt werden können. Für Pflanzen und einige Wirbellose kann man diese epigenetisch gesteuerten Anpassungen an veränderte Umweltbedingungen experimentell nachweisen. Hier gilt die Möglichkeit epigenetischer Vererbung als gesichert. Pflanzen „nutzen" die Mechanismen der epigenetischen Steuerung, um genetische Programme generationsübergreifend an veränderte Standortbedingungen zu adaptieren.

Auch für Säugetiere, speziell für den Modellorganismus „Maus", gibt es einige wenige, allerdings häufig zitierte Beobachtungen, die analoge Mechanismen der Vererbbarkeit epigenetischer Veränderungen andeuten. Bei näherer Betrachtung sind diese epigenetischen Veränderungen jedoch (meist) nicht von genetisch bedingten Veränderungen zu trennen. Bei Säugetieren und beim Menschen werden epigenetische Muster der „Elterngeneration" in der Regel in den Keimzellen (Eizellen und Spermien) und während der frühen Embryonalentwicklung mehrfach gelöscht – die einzige bislang bekannte Ausnahme stellen hier die erwähnten elterlichen Prägungen und die Vererbung epigenetischer Muster einiger im Genom verteilter viraler Elemente („Junk-DNA") dar.

Trotz der noch dünnen Faktenlage haben Konzepte möglicher transgenerationeller epigenetischer Vererbung bereits einen Einfluss auf verschiedene Gesundheitsforschungsprogramme in der EU und in den USA. So untersucht man zum Beispiel, inwieweit sich eine veränderte Ernährungslage und die Exposition zu Schadstoffen während der Schwangerschaft oder der Keimzellbildung epigenetisch auf folgende Generationen auswirken.

Auch in der Persönlichkeitsforschung werden Konzepte der Vererbbarkeit epigenetischer Prägungen bereits als eine wichtige Arbeitshypothese genutzt. Belastende Lebensumstände (Hunger, Gewalt, Krieg, Terror) und die aus ihnen möglicherweise folgenden epigenetischen Veränderungen werden als Ursache für eine mögliche transgenerationelle Übertragung psychodynamischer und sozialer Erfahrungen in Betracht gezogen. Die Möglichkeit, dass epigenetische Informationen an die nächste Generation vererbt werden, kann nicht komplett ausgeschlossen, aber bisher auch nicht als gesichert betrachtet werden.

Die bisherigen Daten zu einer epigenetischen Vererbbarkeit erworbener Merkmale im Menschen bieten bislang nur wenige konkrete Hinweise. Es ist wichtig, die Bedeutung epigenetischer Prozesse für die Ausbildung persönlicher und generationsübergreifender (transgenerationeller) Merkmale genauer zu untersuchen und hier die Datenlage zu verbessern, um nachhaltige Aussagen treffen zu können.

1.4 Epigenetische Diagnostik

Im Verlauf des Lebens finden natürlich bedingte Veränderungen (Alterung) und durch die Umwelt ausgelöste epigenetische Veränderungen im Menschen statt. Die Epigenetik bietet hier einen vollkommen neuen Ansatz für eine personenbezogene Diagnostik. Mithilfe epigenetischer Daten können mögliche Ursachen und die molekularen Zusammenhänge veränderter Genfunktionen in den betroffenen Zellen des menschlichen Körpers festgestellt werden. Hieraus ergeben sich neue Möglichkeiten der molekularen Diagnose, die das Verständnis und die Behandlung von Erkrankungen und altersabhängigen Leiden deutlich erweitern werden. Die zukünftige Krankheitsdiagnostik wird epigenetische Daten im Verbund mit genetischen und anderen „omics“-Daten (Nutrigenomics, Proteomics, Metabolomics u. a.) nutzen, um zu einer personenbezogenen Bewertung zu kommen. Epigenetische Diagnostik wird derzeit vor allem für eine Differenzierung von Krebserkrankungen eingesetzt. Sie ist hier bereits ein integraler Bestandteil der klinisch-medizinischen Praxis. Erste Testverfahren für eine epigenetische Krebsfrüherkennung wurden durch die US-amerikanische Aufsichtsbehörde Food and Drug Administration (FDA) zugelassen.

Die Entwicklung epigenetisch basierter Diagnostikverfahren ermöglicht eine spezifischere Erkennung betroffener erkrankter Zellen. Sie eröffnet neue Wege in der personenbezogenen Diagnose.

1.5 Epigenetische Therapie- und Interventionsansätze

Epigenetische Veränderungen sind „von außen“ modulierbar und potenziell umkehrbar. Die Entwicklung von Therapieansätzen, die fehlerhafte epigenetische Programme auf unterschiedlichen Ebenen gezielt verändern, steht zunehmend im Fokus der biomedizinischen und pharmazeutischen Forschung. Erste Erfolge und Anwendungen gibt es in der Behandlung von Krebserkrankungen. Gegenwärtig befindet sich eine Vielzahl neuer epigenetisch-therapeutischer Ansätze (Enzymhemmung, Enzymstimulation) in der klinischen Erprobungsphase mit teilweise sehr vielversprechenden Anfangserfolgen. Für viele dieser Therapieansätze wird eine personenbezogene Anwendung wichtig sein.

Die Entwicklung neuer epigenetisch basierter Verfahren birgt große Potenziale für eine spezifischere Behandlung komplexer Erkrankungen durch Umprogrammierung erkrankter Zellen. Epigenetische Verfahren werden in Zukunft ein integraler Bestandteil der Gesundheitsversorgung und -vorsorge in Deutschland sein.

1.6 Epigenomforschung

Die genaue Kenntnis der Verteilung epigenetischer Modifikationen in gesunden und erkrankten Zellen ist die Basis für die oben genannten anwendungsorientierten Aspekte der Epigenetik. Die Epigenomforschung hat sich in den letzten fünf Jahren als eine Forschungsrichtung etabliert, die sich der vergleichenden genomweiten Kartierung epigenetischer Muster gesunder und erkrankter Zellen verschrieben hat. Epigenomische Karten werden dabei analog zu den genomischen Karten erstellt. Sie enthalten eine Fülle neuer molekularer Informationen, die tiefe Einblicke in die Steuerung gesunder und kranker Zustände eines Organismus eröffnen. Das internationale humane Epigenomkonsortium IHEC erstellt einen umfangreichen Katalog epigenetischer Profile gesunder und erkrankter Zellen des Menschen. Dieser Katalog dient als Referenzdatenbank für viele Vergleichsstudien. Im Zentrum der expandierenden Epigenomforschung stehen derzeit umfangreiche vergleichende Studien zu Krebs, Morbus Crohn, Adipositas, Alzheimer, Parkinson, muskulären Dystrophien, Psoriasis, Diabetes, Rheuma und Asthma.

In jüngster Zeit hat sich herauskristallisiert, dass epigenomische Daten immer wichtiger werden, um die Fülle krankheitsbezogener genetischer Daten zu interpretieren.

Die Epigenetik bietet hier neue Ansätze, krankheitsassoziierte genetische Veränderungen funktionell zu verstehen und zudem die Auswirkungen dieser individuellen genetischen Vielfalt in den verschiedenen Zelltypen und Zellzuständen (auch altersbedingte) des Menschen zu bestimmen. Es entstehen aus dieser Kombination von Genetik und Epigenetik ganz neue methodische Ansätze, die Risiken eines Menschen für bestimmte Erkrankungen besser zu bestimmen.

Deutschland leistet als Partner im IHEC einen wesentlichen Beitrag für die Schaffung dieser Grundlagen der vergleichenden Epigenomforschung. Es wird notwendig sein, diese neue Forschungsaktivität national und international stärker zu vernetzen und ihre Erkenntnisse breiter in der biomedizinischen Forschung und der medizinischen Anwendung zu nutzen.

1.7 Epigenetik und Ethik

Mit der Epigenetik sind keine grundsätzlich neuen ethisch-rechtlichen Fragestellungen verbunden. Sie verstärkt allerdings bestehende Diskurse in den Lebenswissenschaften. Der ethisch vertretbare Umgang mit epigenetischem Wissen sowie das Recht auf Nichtwissen und auf informationelle Selbstbestimmung (z. B. über mögliche Erkrankungsrisiken), aber auch die Generierung, Interpretation, Weitergabe und Aufbewahrung epigenetischer Daten werden wesentliche Themen des wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Diskurses sein müssen. Epigenetische Daten könnten Ansatzpunkte für die Einteilung nach epigenetischen Risikofaktoren liefern, kritische Stimmen sehen hier die Gefahr neuer Diskriminierungserfahrungen. Es wird in der ethischen Auseinandersetzung mit der Epigenetik auch um die Frage gehen, inwieweit sich unsere individuelle Lebensgestaltung auf epigenetische Phänomene und damit auf die Gesundheit und unser Wohlergehen auswirkt. Die Epigenetik könnte einer „Lifestyle-Optimierung“ und Medikalisierung des persönlichen Verhaltens Vorschub leisten. Die Mitverantwortung für die eigene Gesundheit könnte schnell in eine moralische Verpflichtung umschlagen, womöglich bevor aussagekräftige Daten vorliegen. Besondere Brisanz hat die Frage, in welchem Maß es eine epigenetische Verantwortung des Individuums für die Gestaltung der Lebensumstände nachfolgender Generationen gibt. Direkt betroffen wären hier Fragen der Umwelt- und Generationengerechtigkeit, der Schutz der Privatsphäre und der gerechte Zugang zur Gesundheitsversorgung. In diesen Bereichen sind zukünftig Regulierungen denkbar, die auch epigenetische Faktoren berücksichtigen, zum Beispiel, um einen Missbrauch epigenetischer Daten zu unterbinden. Eine solide empirische Datenbasis für konkrete Handlungsanweisungen fehlt allerdings, weshalb Erkenntnisse der Epigenomforschung bisher auch noch keinen Einfluss auf die Rechtsprechung haben.

Die mit epigenetischen Phänomenen verbundenen ethischen, rechtlichen und soziologischen Fragen sollten einem kritischen wissenschaftlichen Diskurs unterzogen werden. Dieser Diskurs sollte interdisziplinär sein und auf nationaler und internationaler Ebene gefördert werden.

1.8 Epigenetik in den Medien

Die Epigenetik hat in den letzten zehn Jahren verstärkt öffentliche Aufmerksamkeit erlangt. In Deutschland ist sie, aus journalistischer Perspektive, noch sehr als wissenschaftliches Spezialthema einzuordnen, dessen medienwirksame Verwertbarkeit vornehmlich von der Veröffentlichung „spektakulärer" Forschungsergebnisse abhängt. In der medialen Darstellung dominieren einzelne wissenschaftliche Diskurse mit wenigen Akteuren, zivilgesellschaftliche und politische Stimmen fehlen dagegen. Die mediale Themenpalette umfasst die Beschreibung epigenetischer Phänomene, ihre Bedeutung für Erkrankungen bis hin zu Fragen individueller Selbstfürsorge: Jeder könne durch den „richtigen" individuellen Lebensstil sein genetisches Erbe aktiv beeinflussen und sich (und möglicherweise auch seine Nachkommen) gesund erhalten. Allerdings werden Aussagen zur Vorbeugung gegen Krankheiten (z. B. Krebs) und zur Verantwortung gegenüber der nächsten Generation aufgrund der unzureichenden Datenlage durchaus auch kritisch in der Presse hinterfragt. Der Einfluss psychosozialer Faktoren auf epigenetische Phänomene wird erst seit wenigen Jahren thematisiert: Inzwischen werden Angststörungen, Depressionen, Posttraumatische Belastungsstörungen und die erhöhte Anfälligkeit für Stress mit epigenetischen Ursachen erklärt, die sich aus nachteiligen Lebensumständen (z. B. Vernachlässigung, Traumatisierung) ergäben. In diesem Zusammenhang wird den Genen in der öffentlichen Berichterstattung häufig eine große Flexibilität zugesprochen: Durch frühzeitige Intervention ließen sich nachteilige epigenetische Muster auf den Erbanlagen wieder verändern. Die potenzielle sozialpolitische Sprengkraft – so könnte der Gesetzgeber zum Beispiel zum Schutz des Kindeswohls zukünftig stärker in die frühkindliche Erziehung eingreifen wollen – wird in der Presse nur vereinzelt angesprochen.

Ein sachlich fundierter und kritischer Dialog über epigenetische Themen in der Wissenschaft und mit der Öffentlichkeit ist verstärkt zu fördern, um eine differenziertere Einschätzung der Bedeutung der Epigenetik zu erreichen, die auch über naturwissenschaftliche Aspekte hinausgeht und gesellschaftliche Fragen in den Blick nimmt.