



**Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften,
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht**

K. Viktoria Röntgen (Zusammenfassung)

**Epigenetik : Implikationen für die Lebens- und
Geisteswissenschaften ; Kurzfassung**

**Epigenetics : implications for the life sciences and the humanities ;
summary**

Berlin, 2017. – 54 S.

ISBN: 978-3-939818-70-0

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus-28853](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus-28853)

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



Kurzfassung des
Themenbandes „Epigenetik“
der Interdisziplinären
Arbeitsgruppe
Gentechnologiebericht

Summary of the Thematic
Volume „Epigenetics“ of
the Interdisciplinary Rese-
arch Group *Gene Technology*
Report



EPIGENETIK

Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften

EPIGENETICS

Implications for the Life Sciences and the Humanities

BERLIN-BRANDENBURGISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
BERLIN-BRANDENBURG ACADEMY OF SCIENCES AND HUMANITIES



Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW)
Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities

EPIGENETIK
Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften

EPIGENETICS
Implications for the Life Sciences and the Humanities

Kurzfassung
Summary



EPIGENETIK
IMPLIKATIONEN FÜR DIE LEBENS- UND
GEISTESWISSENSCHAFTEN

EPIGENETICS
IMPLICATIONS FOR THE LIFE SCIENCES
AND THE HUMANITIES

Kurzfassung
Summary

Herausgeber: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*

Editor: Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities
Interdisciplinary Research Group *Gene Technology Report*

Konzeption Concept:

Dr. Julia Diekämper, diekaemper@bbaw.de

Dr. Lilian Marx-Stölting, marx-stoelting@bbaw.de

Übersetzung Translation: Sharpe Translations, Berlin

Grafik Layout: angenehme gestaltung/Thorsten Probst

Druck Print: Druckerei Conrad, Berlin

© Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, 2017

Jägerstraße 22–23, 10117 Berlin, www.bbaw.de, info@gentechnologiebericht.de

Die Publikation erscheint mit Unterstützung des Regierenden Bürgermeisters von Berlin – Senatskanzlei Wissenschaft und des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg.

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Herausgebers.

No part of this booklet may be reproduced without express permission of the publisher.

ISBN: 978-3-939818-70-0

INHALTSVERZEICHNIS

1. Zusammenfassung (K. Viktoria Röntgen)	7
Einführung: Problemfelder und Indikatoren zur Epigenetik	8
Epigenetik-Hintergrund und Bedeutung eines neuen Forschungsgebietes	9
Epigenetik in der Pflanzenzüchtung	11
Chemische Open-Access-Sonden für epigenetische Zielstrukturen	12
Zur biophilosophischen Bedeutung der Epigenetik	13
Kulturen der Epigenetik	15
Was sollen? Was dürfen? Ethische und rechtliche Reflexionen auf die Epigenetik	16
Du musst dein Leben ändern! Epigenetik als printmedialer Verhandlungsgegenstand	18
Daten zu ausgewählten Indikatoren	19
2. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen (IAG <i>Gentechnologiebericht</i>)	21
Biologischer Hintergrund und Bedeutung der Epigenetik	21
Epigenetik und individuelle Anpassung	22
Epigenetische Vererbung	23
Epigenetische Diagnostik	24
Epigenetische Therapie- und Interventionsansätze	25
Epigenomforschung	25
Epigenetik und Ethik	26
Epigenetik in den Medien	27

CONTENTS

1. Summary (K. Viktoria Röntgen)	33
Introduction: Problem areas and indicators of epigenetics	34
Epigenetics: Background and importance of the research area	35
Epigenetics in plant breeding	37
Open-access chemical probes for epigenetic target structures	38
The biophilosophical importance of epigenetics	39
Cultures of epigenetics	40
What should be done? What may be done?	
Ethical and legal reflections on epigenetics	41
You have to change your life! Epigenetics as a subject of negotiation in the print media	43
Data on selected indicators	44
2. Core Statements and Recommendations for Action (Interdisciplinary Research Group <i>Gene Technology Report</i>)	46
Biological background and importance of epigenetics	46
Epigenetics and individual adaptation	47
Epigenetic inheritance	48
Epigenetic diagnostics	49
Epigenetic therapy and intervention approaches	50
Epigenome research	50
Epigenetics and ethics	51
Epigenetics in the media	52
Publikationen Publications	54

1. Zusammenfassung

Die Epigenetik gehört zu den neuen Forschungsfeldern der Biologie, die in den letzten Jahren immer wieder Aufmerksamkeit in den Medien erzeugen. Sie untersucht die dynamischen Schnittstellen zwischen der Umwelt und dem Genom sowie deren Einfluss auf die Entwicklung, Gesundheit und Krankheit von Organismen.

Obwohl die Grundlagenforschung der epigenetischen Zusammenhänge mittlerweile alle Fachgebiete der Biologie erreicht hat, stehen in der öffentlichen Diskussion die möglicherweise direkt auf die menschliche Gesundheit einwirkenden Mechanismen im Vordergrund. Je nach Kontext werden epigenetische Zusammenhänge weitgehend spekulativ als neue Möglichkeit gefeiert, direkt Einfluss auf Gesundheit und persönliche Entwicklung zu nehmen, oder als weitere Beweise für die Abhängigkeit des Menschen von seiner unmittelbaren Umwelt zitiert. Während der Gedanke, sich aus dem als schicksalhaft empfundenen Rahmen genetischer Zusammenhänge zumindest teilweise zu befreien, verlockend erscheint, wirken andere Erkenntnisse der Epigenetik eher als Bedrohung der persönlichen Autonomie, die gesellschaftlich als eines der höchsten Güter eingeschätzt wird.

Vor diesem Hintergrund wendet sich der neue Themenband der Interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften der Epigenetik zu und kann durch sein weit gefasstes Spektrum an Beiträgen zum aktuellen Forschungsstand dazu beitragen, den Diskurs über mögliche Einflüsse epigenetischer Erkenntnisse auf unsere Lebenswelt verständlicher zu machen und zu versachlichen.

Dem Band sind Kernaussagen und Handlungsempfehlungen der IAG *Gentechnologiebericht* vorangestellt, die diese gemeinsam verantwortet (Kapitel 1). Nach einer Darstellung der vielfältigen Problemfelder und Deutungsmöglichkeiten der Epigenetik (Kapitel 2) erfolgt eine Zusammenfassung des naturwissenschaftlichen Forschungsstands, der weiter vertieft wird durch Erläuterung funktionaler Zusammenhänge auf molekularbiologischer Ebene (Kapitel 3). Die Erläuterung der Wirkmechanismen für potenzielle Anwendungen im Bereich der Pflanzenzüchtung (Kapitel 4) und in der Pharmazie (Kapitel 5) rundet den naturwissenschaftlichen Teil ab

und vermittelt ein umfassendes Bild der aktuell bestehenden Chancen der Nutzung epigenetischer Grundlagenforschung. Die interdisziplinäre Zusammensetzung der Autorinnen und Autoren des Themenbandes ermöglicht darüber hinaus einen Blick auf die philosophische Bedeutung (Kapitel 6) und den wissenschaftsgeschichtlichen und kulturellen Hintergrund (Kapitel 7) unseres heutigen Epigenetikbegriffs. Die unerlässliche Diskussion der Chancen und Risiken der Integration epigenetischer Anwendungen und Erkenntnisse in unsere Lebenswelt aus wissenschaftsethischer Sicht (Kapitel 8) wird unterstützt durch die Aufarbeitung der medialen und populärwissenschaftlichen Rezeption des Forschungsfeldes (Kapitel 9). Die fachspezifischen Beiträge werden untermauert durch sozialwissenschaftlich aufgearbeitete quantitative Daten in Form von Indikatoren (Kapitel 10).

KAPITEL 2

EINFÜHRUNG: PROBLEMFELDER UND INDIKATOREN ZUR EPIGENETIK

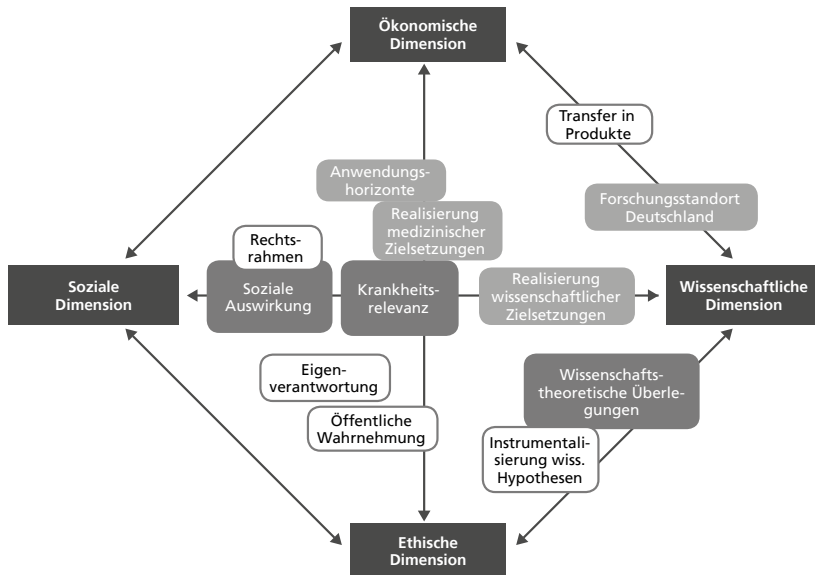
Lilian Marx-Stölting

Die Epigenetik fällt als neue Entwicklung der Gentechnologie in das Arbeitsfeld der Gruppe *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. Die von der Arbeitsgruppe erarbeiteten Ergebnisse dienen zugleich als Informationsquelle und können den öffentlichen Diskurs durch quantitative Daten und repräsentative Argumente befördern. Zur Aufschlüsselung des Diskursfeldes dient die sozialwissenschaftlich motivierte Problemfeld- und Indikatorenanalyse als bewährte Methode. Obgleich das Thema „Epigenetik“ bereits im „Zweiten“ und „Dritten Gentechnologiebericht“ aufgegriffen wurde, rechtfertigt seine zunehmende Komplexität einen eigenen Themenband, der sich weiterführend und umfassend mit den Spezifika des Fachgebiets befasst.

In der aktuellen Indikatorenanalyse, die als aufbauend auf die veröffentlichten Untersuchungen im „Dritten Gentechnologiebericht“ betrachtet werden kann, lässt sich eine zunehmende Fokussierung auf die Krankheitsrelevanz epigenetischer Zusammenhänge feststellen. Dabei fällt auf, dass diese häufig im Zusammenhang mit einer angeblich zunehmend erforderlichen Eigenverantwortung des Einzelnen für seine Gesundheit genannt werden. Demgegenüber werden auffallend selten Argumente gefunden, wie sich diese geforderte Eigenverantwortung rechtfertigt oder in welchem Rechtsrahmen diese verortet sein sollte. Selten wird eine mögliche Instrumentalisierung der wissenschaftlichen Hypothesen hinterfragt.

Vor diesem Hintergrund wurde das interdisziplinäre Konzept des Themenbandes erarbeitet, der sich nach einem einführenden Teil der qualitativen Auseinandersetzung mit naturwissenschaftlichen, wissenschaftstheoretischen und geisteswissenschaftlichen Aspekten der Epigenetik und ihrem Diskurs widmet.

Abbildung 1: Aktuelle Problemfelder zur Epigenetik in Deutschland



► Quelle: Marx-Stölting, L. (2017): Einführung: Problemfelder und Indikatoren zur Epigenetik. In: Walter, J., Hümpel, A.: Epigenetik. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden.

KAPITEL 3

EPIGENETIK: HINTERGRUND UND BEDEUTUNG DES FORSCHUNGSGEBIETES

Jörn Walter, Anja Hümpel

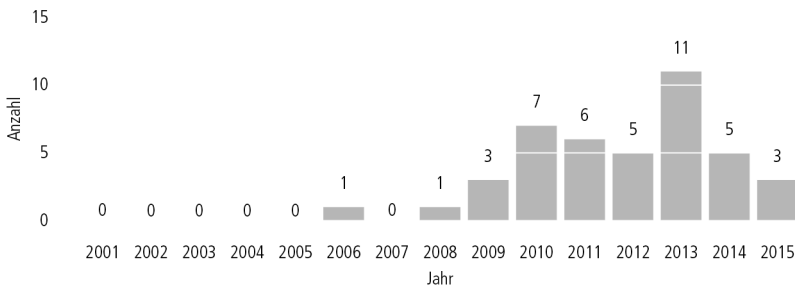
Epigenetische Eigenmuster existieren in allen eukaryontischen Organismen. Das bedeutet, dass die Erweiterung der biologischen Paradigmen zur Steuerung und Vererbbarkeit biologischer Prozesse alle Gebiete der Biologie betrifft. Auf die immense Bedeutung dieser vielfältigen Prozesse weisen Jörn Walter und Anja Hümpel

pel hin und widmen das dritte Kapitel der ausführlichen Erläuterung der bisher bekannten allgemeinen, zell- und genspezifischen Prozesse der Epigenetik sowie den aktuellen Kernfragen der Epigenomforschung.

Trotz der vielfältigen Verwendung des Begriffs in den verschiedenen Teilbereichen des Forschungsfeldes lohnt es sich, zum besseren Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen die ursprüngliche Bedeutung der Epigenetik, nämlich „zusätzlich zum Genom“, im Gedächtnis zu behalten, denn sie impliziert, dass es sich nicht um ein völlig neues Verständnis der Vererbungslehre handelt, sondern um eine vertiefte Erkenntnis ihrer Funktionsweise.

Grundlegende Mechanismen epigenetischer Kontrolle sind zunächst epigenetisch wirksame Enzymklassen, nicht codierende RNAs, DNA-Methylierungen und Histon-Modifikationen (also von Proteinen, welche für die Verpackung der DNA zentral sind). Die Wirkmechanismen können von der Beeinflussung der dreidimensionalen Struktur des Chromatins über die räumliche oder zeitliche Veränderung der Transkription einzelner Abschnitte des DNA-Strangs bis zur Basenmodifikation reichen. Aus den bisher bekannten Mechanismen ergeben sich die derzeit aktuellen Fragen der Epigenomik, die sich zu einer der Kerndisziplinen für die funktionelle Genomforschung entwickelt hat.

Abbildung 2: Neuerscheinungen zum Thema „Epigenetik“



► Quelle: Marx-Stölting, L. (2017): Einführung: Problemfelder und Indikatoren zur Epigenetik. In: Walter, J., Hümpel, A.: Epigenetik. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden.

Die Autoren verweisen anhand von vielen Beispielen auf die hervorragenden Perspektiven der Epigenomik in allen Bereichen der Grundlagenforschung und auch in

der Medizin, lassen dabei jedoch nicht außer Acht, dass eine Begleitung des neuen Forschungsgebiets durch einen öffentlichen Diskurs unerlässlich ist, um beispielsweise Problemen des Datenschutzes frühzeitig entgegenzutreten. Dabei mahnen sie eine enge Anlehnung an die naturwissenschaftliche Faktenlage an und geben zu bedenken, dass gerade in Bezug auf Reizthemen, wie die transgenerationale Vererbung oder individuelle Prozesssteuerung, die Datenlage derzeit noch eingeschränkt bewertbar ist.

KAPITEL 4

EPIGENETIK IN DER PFLANZENZÜCHTUNG

Michael Wassenegger

Der Übersichtsartikel von Michael Wassenegger fasst den Wissensstand über die Epigenetik der Pflanzen zusammen und zeigt Parallelen und Unterschiede epigenetischer Mechanismen zwischen pflanzlichen und nicht pflanzlichen Organismen auf. Als Perspektive für die Zukunft beschreibt der Autor, wie die Kenntnis und Modifikation dieser Mechanismen gezielt für die Züchtung von Nutzpflanzen eingesetzt werden könnten.

Die Epigenetik spielt in Pflanzen eine noch größere Rolle als in anderen Eukaryonten, da ihre Einflüsse, häufiger als in der Tierwelt nachweisbar, zu vererbaren phänotypischen Veränderungen, den sogenannten Epi-Mutanten, führen können. Dafür verantwortlich ist die außerordentlich komplexe Reprogrammierung des pflanzlichen Organismus während des Generationswechsels, bei dem sich haploide und diploide Generationen abwechseln (also solche mit einfachem und solche mit doppeltem Chromosomensatz).

Bisher ausschließlich bei Pflanzen bekannt und besonders ausgeprägt ist der RNA-dirigierte DNA-Methylierungsmechanismus (RdDM), der aus drei funktionellen Komponenten besteht: der Synthese von kurzen, interferierenden RNAs, der Setzung neuer Methylierungsmuster (De-novo-Methylierung) und der Modifikation von Histonen. Durch Umwelteinflüsse ausgelöste epigenetische Effekte können sowohl somatische (nur das Individuum betreffende) als auch transgenerationale (auf die Nachkommen übertragene) Auswirkungen haben. Betroffen sind zahlreiche genregulatorische Prozesse, was die Zuordnung von direkten und indirekten Auswirkungen epigenetischer Effekte zu bestimmten Auslösern schwierig gestaltet.

Trotz dieser Hindernisse besteht der ausgeprägte Wunsch, Epigenetik-basierte Züchtungsverfahren zu etablieren. Doch auf diesem Weg sind noch erhebliche Hindernisse zu beseitigen. Zunächst müssen die regulationsauslösenden Phänomene genauer charakterisiert werden, damit die gezielte Impulssetzung zur Veränderung möglich wird. Es stellt sich die Frage, welche Gene überhaupt gezielt veränderbar sein könnten. Angestrebt wird auch die epigenetische Kontrolle funktioneller mobiler genetischer Elemente (Transposons), die zu den treibenden Kräften der Evolution gehören.

Da Stressoren zu den sehr wirksamen Effekten auf die epigenetischen Mechanismen zählen, gehört es ebenfalls zu den Zielen, diese gezielt einzusetzen. In diesem Zusammenhang muss jedoch auf die Reversibilität der meisten Stresseffekte hingewiesen werden, sodass die Nutzung von Stresseffekten in den meisten Fällen die Aufrechterhaltung des Umweltdrucks durch technische Mittel voraussetzen würde.

Deshalb werden dauerhafte Veränderungen des Epigenoms durch gezielten technischen Einsatz des RdDM oder Genome Editings angestrebt. In diesem Zusammenhang ist die noch offene rechtliche Einstufung epigenetischer Veränderungen bei Pflanzen nach den Kriterien für grüne Gentechnik besonders interessant und sollte ein Thema für zukünftige Diskurse sein.

KAPITEL 5

CHEMISCHE OPEN-ACCESS-SONDEN FÜR EPIGENETISCHE ZIELSTRUKTUREN

Stefan Knapp, Susanne Müller

Epigenetische Regulationsmechanismen bestimmen in erheblichem Maß die Gesamtheit der Proteine einer Zelle, das sogenannte Proteom. Die Zusammensetzung des zellulären Proteoms spielt bei Krankheitsprozessen eine erhebliche Rolle, da sie Grundlage für die Funktionalität der Zelle ist. So stehen die Entwicklung von Krankheiten und Veränderungen des Proteoms untrennbar in Wechselwirkung. Verändert sich die Funktion der epigenetischen Regulationsmechanismen zum Nachteil des Proteoms, haben diese also einen direkten Einfluss auf das Krankheitsgeschehen. Aus diesem Grund können selektive chemische Inhibitoren, die spezifische epigenetische Prozesse unterbinden, indirekt einen positiven Einfluss auf den Gesundheitszustand einer Zelle und damit eines Organismus haben und sind potenziell pharmakologisch interessante Substanzen.

Stefan Knapp und Susanne Müller erläutern die Organisation und Zielsetzung eines Konsortiums aus akademischen und industriellen Forschungseinrichtungen, welches solche Substanzen, hergestellt nach den hohen Qualitätskriterien für chemische Sonden, einer breiten Öffentlichkeit zur Verfügung stellt. Es handelt sich vorwiegend um die Vorläufer möglicherweise patentierbarer pharmakologisch wirksamer Substanzen, deren Veröffentlichung in diesem „Open-Access“-Modell eine breitere Nutzung und damit eine Beschleunigung des Forschungsprozesses herbeiführen soll. Ihre hohe Qualität soll unkontrollierte, unerwünschte Aktivitäten der Substanz im Zielorganismus reduzieren und dadurch zügig zu guten Ergebnissen führen. Verfügbar sind zum Beispiel chemische Sonden, die als Inhibitoren für Histon-Demethylasen wirken, Sonden für Histon-Methyltransferasen und für Bromodomäne-Proteine, die ebenfalls spezifische Histon-Modifikationen beeinflussen.

Am Beispiel des frei verfügbaren Bromodomäne-BET-Inhibitors JQ1 zeigen die Autoren, welchen erheblichen Einfluss das Open-Access-Modell auf das Publikationsvolumen zu einem bestimmten Thema in der Grundlagenforschung haben kann: Seit seiner freien Verfügbarkeit im Jahr 2010 sind über 800 Arbeiten zu diesem Molekül erschienen. Diese positive Tendenz lässt sich auch im medizinischen Bereich nachzeichnen, die freie Verfügbarkeit von BET-Inhibitoren hat ungewöhnlich schnell zu einer Annäherung an den klinischen Einsatz in Form von präklinischen und klinischen Studien geführt.

Im Interesse einer weiteren Beschleunigung wissenschaftlicher Entwicklung kann vereinfachtes Teilen von Information und unbürokratischer Austausch zwischen öffentlichen und privaten Forschungsinstitutionen als zukünftiges Erfolgsmodell, nicht nur für epigenetische Projekte, angesehen werden. Die Teilhabe am gemeinsamen Erfolg für alle Beteiligten sollte jedoch nicht aus den Augen verloren werden.

KAPITEL 6

ZUR BIOPHILOSOPHISCHEN BEDEUTUNG DER EPIGENETIK

Christoph Rehmann-Sutter

Christoph Rehmann-Sutter beschäftigt sich mit der Frage, inwiefern die Ergebnisse der Epigenetik mit verbreiteten Konzepten der Biophilosophie in Einklang zu bringen sind und an welcher Stelle sie eine neue Sichtweise auf das theoretische Verständnis von Entwicklung und Vererbung provozieren.

Der Autor geht davon aus, dass die Epigenetik ein molekulares Paradigma für eine „lamarckistische“ Vererbung darstellt und beschreibt die sich dadurch ergebende Notwendigkeit, die Ablehnung der von J.-B. de Lamarck (1744–1829) ausformulierten Theorie der Vererbung erworbener Eigenschaften zugunsten der von Charles Darwin (1809–1882) postulierten Evolutionstheorie neu zu überdenken. Das darwinistische Grundkonzept ist seit der Entstehung der Disziplin der Genetik eng mit dieser verflochten und entwickelte sich weiter, während die Lamarck'sche Theorie in jüngerer Zeit kategorisch abgelehnt und als redundant betrachtet wurde. Die verständnistheoretische Verflechtung der Evolutionstheorie mit der Molekularbiologie, auf Grundlage der Mutation, unterstützte einen sehr eng gefassten Genbegriff und ein mechanistisches Bild des gesteuerten Organismus als Produkt starrer genetischer Programme. In diesem genzentristischen Weltbild, das zum Beispiel von Richard Dawkins (1976) in „Das egoistische Gen“ ausformuliert wurde, hat die Plastizität und Responsivität von Organismen, wie sie durch die Epigenetik nachgewiesen werden kann, keinen Platz.

Es wird eingeräumt, dass die Vererbungslehre im Sinne der Evolution durch die Epigenetik nicht infrage gestellt werden kann. Doch zu Recht erfolgt der Hinweis, dass eine Öffnung hin zu einer pluralistischen Sichtweise erfolgen muss, um die heutigen Ergebnisse der Epigenetik verstehen zu können.

Christoph Rehmann-Sutter schlägt vor, sich von der Sichtweise des „genetischen Programms“ und damit vom Gendeterminismus zu distanzieren und sich stattdessen einer „System-Genomik“ zuzuwenden, ein Begriff, der allerdings noch weiter mit Inhalten gefüllt werden muss, um als substanzielles neues Konzept der Biophilosophie gelten zu können. Um dieser aktuellen Aufgabe gerecht werden zu können, sieht der Autor die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit der Genetik mit den Geisteswissenschaften, da diese methodisch weniger auf reduktionistische Vorgehensweisen angewiesen sind als die Naturwissenschaften und durch hermeneutische Betrachtung neue Impulse zum Verständnis beitragen können.

KAPITEL 7

KULTUREN DER EPIGENETIK

Vanessa Lux

Vanessa Lux greift zur Veranschaulichung ihrer Rekonstruktion der kulturellen und wissenschaftshistorischen Rahmenbedingungen der Debatte um die Epigenetik auf ein besonderes Beispiel der transgenerationalen Konstanz des Phänotyps zurück, die Übertragung von Stress- und Traumasymptomen.

Anhand der Problematik, diese zu erklären, erläutert sie die Krise des bisherigen Vererbungsmodells und stellt fest, dass frühere Hinweise auf die Plastizität der Vererbung, wie sie aus der Entwicklungsbiologie bekannt waren, von der Molekulargenetik weitestgehend ignoriert oder durch den Vorwurf des Lamarckismus diskreditiert wurden. Während die Vereinfachung, dass die DNA als allein verantwortlicher „Code des Lebens“ zu betrachten sei, über einen langen Zeitraum wissenschaftlich sehr produktiv gewesen sei, stoße diese nun an ihre Grenzen und bedürfe einer dringenden Überarbeitung und der Integration der Konzepte der Epigenetik und einer kulturellen Vererbung.

Um sich dieser Aufgabe anzunähern, geht der Artikel zunächst den Konzepten der Genetik und der Epigenetik wissenschaftsgeschichtlich und -theoretisch nach, um sie in ihrer Vielschichtigkeit zu erfassen und Gemeinsamkeiten und Unterschiede offenzulegen. Besonderes Augenmerk wird auf die begriffsgeschichtlichen Aspekte gelegt, dabei wird hervorgehoben, dass die Formulierung „Epigenetik“ ursprünglich als Brückenschlag zwischen der Entwicklungsbiologie und Embryologie mit ihren schwer zu erklärenden Phänomenen und der Genetik dienen sollte. Der inhaltliche Fokus hat sich seitdem verändert, als der Begriff gegenwärtig nahezu alle Phänomene der Genregulation, die nicht direkt auf die DNA-Sequenz zurückzuführen sind, bezeichnet.

Die Autorin plädiert für ein erweitertes Verständnis der Epigenetik als Schwellenkunde zwischen biologisch gefassten Entwicklungsprozessen und Kultur. Sie vertritt die Auffassung, dass der biologisch gefasste Entwicklungsprozess nicht einfach durch eine nachgetragene Enkulturation ergänzt wird, sondern von Beginn an in einem materiellen Austauschprozess mit der Kultur steht.

Dazu werden Beispiele zu kulturellen und psychosozialen Übertragungsmechanismen angeführt, wie die Weitergabe von Stresssymptomen und -verhaltensmustern an die Nachfolgegenerationen von Holocaust-Überlebenden. Die offensichtliche Stabilität dieser Muster lässt sich mithilfe der klassischen Genetik nicht erklären. Auch wird die Beteiligung epigenetischer Mechanismen an der Gedächtnisbildung angenommen. Obwohl diese Beispiele und ihre Datenlage aus Sicht der biologischen Vererbung bisher potenziell fragil sind, könnten sie durch ein erweitertes Konzept der Epigenetik der Traumaforschung neue Perspektiven eröffnen und zur Erforschung der Transgenerationalität von Kultur dienen.

Denn will man die Erkenntnis der Epigenetik ernst nehmen, dass Kultur- und Lebensweise nicht nur passive Auswirkungen auf unsere Biologie haben, sondern diese auch mit hervorbringen, sind die darin sichtbar werdenden Übergänge zwischen Natur und Kultur systematischer in den Blick zu nehmen als dies bisher geschieht.

KAPITEL 8

WAS SOLLEN? WAS DÜRFEN?

ETHISCHE UND RECHTLICHE REFLEXIONEN AUF DIE EPIGENETIK

Reinhard Heil, Philipp Bode

Die Epigenetik ist an ihre naturwissenschaftliche Betrachtungsweise gebunden, aber sie hat die Biologie empfänglicher gemacht für philosophische Deutungen. Die Philosophie kann ergänzend zur Biologie stehen und zusätzliche Interpretationen für Sinnzusammenhänge geben.

Der Artikel von Reinhard Heil und Philipp Bode vermittelt einen Überblick über die schon heute vielfältigen Berührungspunkte der Ergebnisse epigenetischer Grundlagenforschung mit unserer Lebenswelt. Epigenetische Forschung hat gesellschaftliche und politische Relevanz sowie ein enormes Innovationspotenzial. Dies führt zu großen Hoffnungen, beispielsweise für die Bekämpfung von Volkskrankheiten. Aber es führt auch zu einer Fülle von ethischen Fragen bezüglich der Integration des neuen Wissens in den Alltag. Die betroffenen ethischen Fragestellungen lassen sich großteils bereits vorhandenen Diskursen um Gerechtigkeit und Verantwortung zuordnen, doch erweitern sie diese um bisher nicht im Fokus der Aufmerksamkeit stehende Aspekte.

So geht es zunächst um den Umgang mit dem epigenetischen Wissen selbst, den sogenannten epigenetischen Daten. In welcher Form diese gespeichert, gesammelt, verarbeitet und weitergegeben werden dürfen, bedarf der Klärung, hier sind Fragen der Privatsphäre, der Verteilungsgerechtigkeit und auch der möglichen Diskriminierung von Personengruppen einzubeziehen.

Ein ebenfalls neuer Aspekt ist der Umgang mit inter- oder transgenerationalen Einwirkungen sowie multigenerational wirkenden Umweltveränderungen. Hier verleiht die Epigenetik der Diskussion um Generationengerechtigkeit in vielen Fachbereichen neuen Schwung. Zu diesem Diskursfeld gehört auch der Komplex um Verantwortung für krankheitsrelevante epigenetische Veränderungen. Dieser reicht von der persönlichen Verantwortung für das Handeln des Einzelnen im Alltag bis zur gesellschaftlichen und politischen Verantwortung für die Umweltbedingungen, unter denen zukünftige Generationen werden leben müssen.

Ein heikler Punkt sind mögliche Auswirkungen auf das Rechtssystem. Bisher gibt es kaum Ansätze, Schlussfolgerungen aus epigenetischer Forschung in die Rechtsprechung zu übernehmen. Mit zunehmender Integration der Epigenetik in den Alltag wird sich dies auf Dauer jedoch kaum vermeiden lassen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit werden der Datenschutz, die Gleichstellung und das Haftungsrecht betroffen sein.

Doch ist hier in Anbetracht des Entwicklungsstandes der Epigenetik aufmerksame Geduld eher geboten als übereiltes Handeln. Der derzeitige Wissensstand zwingt die verschiedenen involvierten Disziplinen momentan zum Überdenken ihrer Begrifflichkeiten und Hypothesen, er eröffnet neue Wege. Mithilfe begleitender interdisziplinärer Technikfolgenabschätzung kann die Integration epigenetischer Techniken in den Alltag zu gegebener Zeit gelingen. Eine Einschätzung der gesetzgeberischen Notwendigkeiten muss sich jeweils am Stand der Forschung orientieren und kann nur iterativ erfolgen.

KAPITEL 9

DU MUSST DEIN LEBEN ÄNDERN!

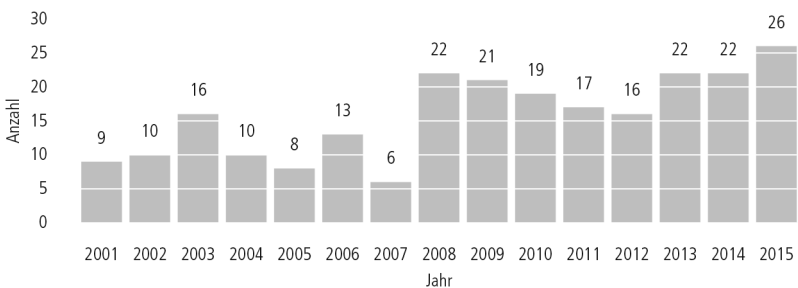
EPIGENETIK ALS PRINTMEDIALER VERHANDLUNGSGEGENSTAND

Julia Diekämper

Die in den letzten zehn Jahren in ausgewählten überregionalen, auflagenstarken Printmedien (FAZ, SZ, *Der Spiegel* und *Die Zeit*) erschienenen Artikel zum Forschungsfeld Epigenetik hat Julia Diekämper dokumentiert und untersucht, um die Form der Berichterstattung nachzuzeichnen, die das öffentliche Verständnis der Wissenschaftsdisziplin nachhaltig prägt. Allgemein lässt sich anhand der 192 ausgewerteten Beiträge ein anhaltendes öffentliches Interesse an der Epigenetik feststellen. Die kontinuierliche Berichterstattung schöpft aus dem regen internationalen Forschungsgeschehen und so wird die Epigenetik auch als wissenschaftliche Spezialdisziplin bezeichnet.

Dabei finden die verschiedenen Aspekte der Epigenetik, unabhängig von ihrer Bedeutung für das jeweilige wissenschaftliche Feld, sehr unterschiedliche Beachtung. Zum Beispiel werden Ergebnisse mit humanmedizinischen Bezügen deutlich häufiger journalistisch reproduziert und bearbeitet als Ergebnisse aus der Botanik. Dies steht im Kontrast zu der Tatsache, dass die Epigenetik in Pflanzen nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand eine höhere Bedeutung hat als in höheren Wirbeltieren.

Abbildung 3: Printartikel zum Themenbereich „Epigenetik“



► Quelle: Marx-Stöltig, L. (2017): Einführung: Problemfelder und Indikatoren zur Epigenetik. In: Walter, J., Hümpel, A.: Epigenetik. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden.

Darüber hinaus werden Ergebnisse, die möglicherweise einen lebenspraktischen Bedeutungshorizont für den Menschen beinhalten könnten, wie die „Befreiung vom Gendeterminismus“ oder Bedrohungsszenarien für die kindliche Entwicklung im Themenfeld „Schwangerschaft und Geburt“, überproportional häufig und ausführlich behandelt.

In den journalistischen Texten werden Korrelationen zwischen Gesundheit, Verhalten, Umwelt und Erfahrung gebildet oder auch frei assoziiert. Daraus entwickeln sich in den Artikeln Narrative von Risiko und Verantwortung, die nicht selten in „epigenetischen Handlungsempfehlungen“ münden.

So wird die ursprünglich gefeierte Befreiung von einer mechanistischen Evolutionstheorie journalistisch zu einer neuen paternalistischen Herausforderung für die Lebenspraxis umgemünzt. Der Körper wird zu einem Instrument, das zum eigenen Vorteil oder dem der nachfolgenden Generationen zu gestalten ist.

Die Auswirkungen der möglichen Inbesitznahme der Epigenetik durch ein Weltbild, das immer neue Optimierungsanforderungen an das Subjekt stellt und Phänomene der Ungleichheit und Ungerechtigkeit weitgehend außer Acht lässt, sollte scharf beobachtet und interdisziplinär begleitet werden.

KAPITEL 10

DATEN ZU AUSGEWÄHLTEN INDIKATOREN

Lilian Marx-Stölting

In den Themenbänden der Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* soll nicht nur ein Überblick über die verschiedenen inhaltlichen Aspekte neuer Felder der Gentechnologie in Deutschland gegeben werden, sondern die Bedeutung dieser Felder soll in messbarer und repräsentativer Form aufgezeigt werden. Deshalb werden über die Artikel der Sachverständigen hinaus aktuelle Problemfelder und Indikatoren erfasst und mithilfe sozialwissenschaftlich etablierter Methoden, soweit dies möglich ist, quantifiziert.

Im Fall des hier vorliegenden Themenbandes zur Epigenetik können die präsentierten Daten als Erweiterung und Fortsetzung der erstmalig im „Dritten Gen-

technologiebericht“ veröffentlichten Zahlen betrachtet werden. Zu folgenden, zunächst gründlich beschriebenen Problemfeldern werden Indikatoren präsentiert: Öffentliche Wahrnehmung, Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen und Forschungsstandort Deutschland.

Es ergibt sich in der Gesamtschau folgendes Bild für den Themenbereich „Epigenetik“:

- Die Berichterstattung zur Epigenetik hat in den letzten Jahren zugenommen. So hat sich die Anzahl der Artikel in den ausgewählten Leitmedien von 9 im Jahr 2001 auf 26 im Jahr 2015 mehr als verdoppelt.
- Auch die Zahl an populären Neuveröffentlichungen, wie sie im Katalog der Deutschen Nationalbibliothek verzeichnet werden, ist angestiegen.
- Die öffentliche Auseinandersetzung mit der Epigenetik spiegelt sich auch in der relativen Anzahl der Suchanfragen zur Epigenetik in Google.
- Die Anzahl an jährlich veröffentlichten Fachartikeln zum Thema „Epigenetik“ in der Scopus-Datenbank hat sich im beobachteten Zeitraum von 2001 bis 2015 mehr als verzehnfacht. Im internationalen Vergleich liegt Deutschland mit 3.131 Artikeln mit deutscher Beteiligung in Scopus an vierter Stelle.
- Die Deutsche Forschungsgemeinschaft fördert in stetig zunehmendem Umfang Projekte mit Bezug zur Epigenetik. Ihren bisherigen Höchststand erreichte die DFG-Förderung im vergangenen Jahr 2015 mit insgesamt 213 laufenden Projekten. Damit hat sich die Projektanzahl von 2001 bis 2015 mehr als verzehnfacht.
- Seit 2001 werden in stetig zunehmendem Umfang Fördermaßnahmen für Projekte mit Bezug zur Epigenetik von der Europäischen Union durchgeführt. 2015 flossen 67,9 Millionen Euro an Fördergeldern für den Bereich in Projekte mit deutscher Beteiligung. Dies entspricht dem bisherigen Höchststand.

2. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

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.

Vererbare 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 Perspektiven 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.

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 vergleichenden 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.

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 transgenerationaler 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 transgenerationale 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 (transgenerationaler) Merkmale genauer zu untersuchen und hier die Datenlage zu verbessern, um nachhaltige Aussagen treffen zu können.

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 Erkran-

kungen 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.

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.

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.

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.

gen. 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.

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) ergeben. 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.

Jörn Walter, Anja Hümpel (Hrsg.)

EPIGENETIK

IMPLIKATIONEN FÜR DIE LEBENS- UND GEISTESWISSENSCHAFTEN



ISBN 978-3-8487-2739-1

Themenband der Interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht*

1. Auflage, 2017

Forschungsberichte der Interdisziplinären Arbeitsgruppen
der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Band 37

INHALT DES BUCHES

K. Viktoria Röntgen

Zusammenfassung

IAG Gentechnologiebericht

1. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

Lilian Marx-Stölting

2. Einführung: Problemfelder und Indikatoren zur Epigenetik

Jörn Walter, Anja Hümpel

3. Epigenetik – Hintergrund und Bedeutung eines neuen Forschungsgebietes

Michael Wassenegger

4. Epigenetik in der Pflanzenzüchtung

Stefan Knapp, Susanne Müller

5. Chemische Open-Access-Sonden für epigenetische Zielstrukturen

Christoph Rehmann-Sutter

6. Zur biophilosophischen Bedeutung der Epigenetik

Vanessa Lux

7. Kulturen der Epigenetik

Reinhard Heil, Philipp Bode

8. Was sollen? Was dürfen?

Ethische und rechtliche Reflexionen auf die Epigenetik

Julia Diekämper

9. Du musst dein Leben ändern!

Epigenetik als printmedialer Verhandlungsgegenstand

Lilian Marx-Stölting

10. Daten zu ausgewählten Indikatoren



Nomos

Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
Waldseestraße 3–5
76530 Baden-Baden

Telefax: 07221/2104-27
Email: nomos@nomos.de
www.nomos.de

1. Summary

Epigenetics is one of the new research areas of biology which have repeatedly attracted attention in the media in recent years. It examines the dynamic interplay between the environment and the genome, and their impact on organism development, health and disease.

Basic research into epigenetics is now conducted in all areas of biology. The mechanisms that possibly have a direct impact on human health find themselves at the forefront of public debate. Epigenetic concepts are broadly discussed, mostly in a speculative context, as a new opportunity to exert a direct influence of personal development on health, or cited as further evidence of the dependency of mankind on its immediate environment. Whilst many see epigenetics as an attractive alternative to a gene-centric concept, others discuss epigenetics as a challenge to personal responsibility or as a threat to elements of personal autonomy which are seen by society as highly precious goods that merit protection.

The new thematic volume of the Interdisciplinary Research Group (IAG) *Gene Technology Report* of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities (BBAW) draws attention to some of the many implications of epigenetics. Several interdisciplinary contributions focus on the current state of epigenetic research in order to foster understanding of the possible effects and implications of epigenetic findings on our "Lebenswelt" (lifeworld), and place them on an objective footing.

The volume begins with the core statements and recommendations for action of the IAG *Gene Technology Report* which is jointly responsible for them (Chapter 1). The presentation of the diverse problem areas and possible interpretations of epigenetics (Chapter 2) is followed by a summary of the latest natural science research which is further enhanced by elucidation of the functional aspects on the molecular-biological level (Chapter 3). The explanation of the epigenetic mechanisms which are potentially useful in the field of plant breeding (Chapter 4) and in pharmaceuticals (Chapter 5) rounds off the natural scientific section, and provides a comprehensive picture of the current prospects of concrete utilisation of basic epigenetic research. Furthermore, thanks to the interdisciplinary composition of the authors in the thematic volume, it is also possible to look at the philosophical

importance (Chapter 6) and scientific-historical and cultural background (Chapter 7) of today's term epigenetics. The essential discussion about the opportunities and risks of integrating epigenetic applications and findings into our "*Lebenswelt*" (lifeworld) from the scientific-ethical angle (Chapter 8) is supported by a critical appraisal of the reception given to this area of research by the media and popular science (Chapter 9). The expert contributions are underpinned by quantitative data analysed using indicators generated with a method adapted from the social sciences (Chapter 10).

CHAPTER 2

INTRODUCTION: PROBLEM AREAS AND INDICATORS OF EPIGENETICS

Lilian Marx-Stölting

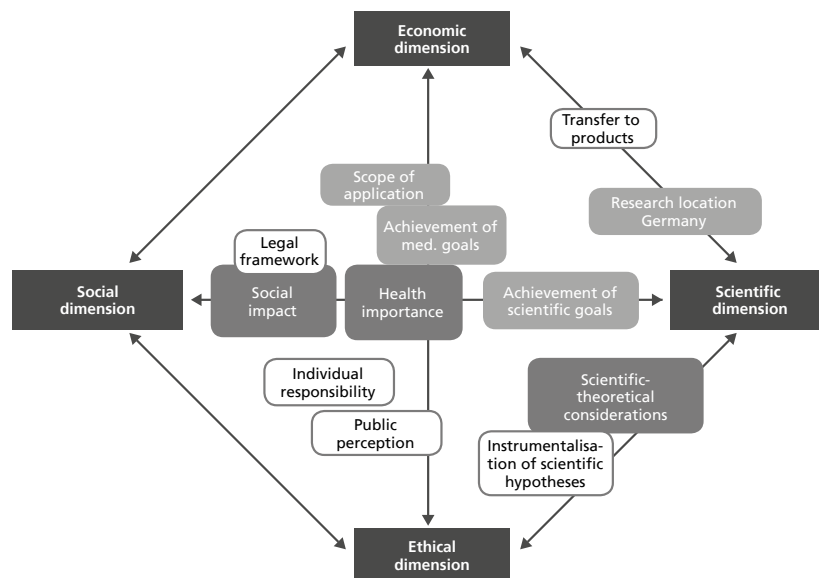
This new development in genetic engineering, epigenetics, comes under the remit of the Interdisciplinary Working Group *Gene Technology Report* of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities. The findings produced by the Working Group serve as a source of information and can also encourage public debate by providing quantitative data and representative arguments. Problem area and indicator analysis, drawn from the social sciences, serve as an established method for breaking down the field of discourse. Although the topic "epigenetics" was already touched on in the "Second" and "Third Gene Technology Report", its growing complexity justifies a separate volume which takes a comprehensive and in-depth look at the specifics of this specialist area.

The current indicator analysis, which builds on the studies published in the "Third Gene Technology Report", highlights a growing focus on the disease relevance of epigenetic aspects. What can be observed here is that they are frequently mentioned in conjunction with the supposedly growing need for an individual to assume responsibility for his health. In contrast, noticeably few arguments are found on how to justify this call for individual responsibility or in which legal setting it should be located. The possible instrumentalisation of scientific hypotheses is very rarely subjected to scrutiny.

Against this backdrop the interdisciplinary concept of the thematic volume was developed which, after an introductory section, is dedicated to the qualitative

appraisal of natural scientific, scientific theoretical and humanity aspects of epigenetics and their discourse.

Figure 1: Problem areas of epigenetics in Germany in the area of friction between the lead dimensions



► Source: Marx-Stölting, L. (2017): Einführung: Problemfelder und Indikatoren zur Epigenetik. In: Walter, J., Hümpel, A.: Epigenetik. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden.

CHAPTER 3

EPIGENETICS: BACKGROUND AND IMPORTANCE OF THE RESEARCH AREA

Jörn Walter, Anja Hümpel

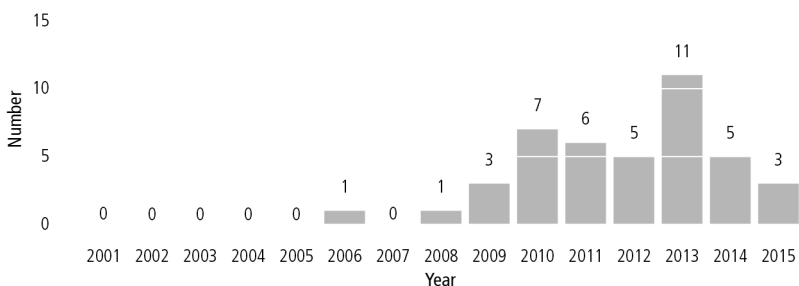
Epigenetic mechanisms are present in all eukaryotic organisms. This implies a widening of the biological paradigms for the control and heritability of biological processes in all areas of biology. Jörn Walter and Anja Hümpel point out the major importance of these diverse processes and devote the third chapter to explain in depth the current understanding of general processes of epigenetics and their implications for biology and medicine.

Despite the diverse use of the term “epigenetics” in various sub-areas of research, it is worth bearing in mind that its original meaning implies mechanisms “in addition or on top of the genome”. The authors point out that epigenetics does not, therefore, generate a completely new understanding of genetics but rather in-depth insight into how it works.

They explain the basic mechanisms of epigenetic control by epigenetic enzymes and non-coding RNAs on the level of DNA methylation, and histone modifications (i. e. of proteins which are central to DNA packaging). They give an overview of mechanisms of action ranging from an impact on the global structure of chromatin over the control of individual genes down to single base effects.

The finding that the identity of each cell is largely defined by an instructive layer of epigenetic molecular annotations launched “epigenomics” as a new field of research. The authors draw on examples to discuss the high impact of epigenomic research and its importance for all areas of basic biology and medicine. They do not forget to mention that this new medical research area requires in-depth public discussion of the legal, social and ethical issues, for instance personal data protection. They conclude by reminding us of the need to critically monitor scientific facts and interpretations in the field of epigenetics, particularly in epigenetic inheritance. They argue that the limited data available are frequently used for sweeping generalisations and many suggested impacts of epigenetics should be taken with a pinch of salt.

Figure 2: New publications on the subject of epigenetics



► Source: Marx-Stölting, L. (2017): Einführung: Problemfelder und Indikatoren zur Epigenetik. In: Walter, J., Hümpel, A.: Epigenetik. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden

CHAPTER 4

EPIGENETICS IN PLANT BREEDING

Michael Wassenegger

In his review article Michael Wassenegger sums up the current knowledge of plant epigenetics and highlights parallels and differences in epigenetic mechanisms between plant and non-plant organisms. As a perspective for the future, the author describes how knowledge and modification of these mechanisms could be used in a targeted manner for the breeding of food crops.

In plants epigenetics plays an even greater role than in other eukaryotes as its impact, which can be verified more readily than in the animal world, can lead to heritable phenotypical modifications, i.e. epi-mutants. The extremely complex reprogramming of the plant organism during mutagenesis is the responsible mechanism. It involves the alternation of haploid and diploid generations (i.e. ones with a single and ones with a double set of chromosomes).

The RNA-directed DNA methylation mechanism (RdDM) has been observed up to now only in plants and is particularly pronounced there. It consists of three functional components: the synthesis of short, interfering RNAs, the establishment of new methylation patterns (de novo methylation) and the modification of histones. Epigenetic effects triggered by environmental factors can have a somatic (that only affect the individual) and a transgenerational (transmitted to progeny) impact. They influence numerous gene regulatory processes and this makes it difficult to assign direct and indirect epigenetic effects to specific triggers.

Despite these hurdles there is a clear wish to establish epigenetic-based plant breeding methods. However, many obstacles have still to be overcome along the way. To start with, the phenomena that trigger regulation will have to be more precisely characterised to pave the way for epigenetic manipulations. This prompts the question about which and how genes could be modified in a targeted manner. There is also a desire for the epigenetic control of functional mobile genetic elements (transposons) which rank amongst the driving forces behind evolution. Environmental stress has a very high impact on epigenetic mechanisms in plants. One plant breeding approach is to use controlled stress during breeding. Since stress effects are mostly reversible their use would, in most cases, be dependent on maintaining the environmental pressure.

That's why efforts are being made to induce permanent changes in the epigenome through the targeted technical use of RdDMs or genome editing. Genome editing approaches attract particular interest as they might circumvent (some) legal restrictions. Epigenetically supported breeding and cultivation of plants creates perspectives for agricultural biotechnology, an important topic for future discussions.

CHAPTER 5

OPEN-ACCESS CHEMICAL PROBES FOR EPIGENETIC TARGET STRUCTURES

Stefan Knapp, Susanne Müller

Epigenetic regulatory mechanisms determine to a large degree the entire set of proteins in a cell which is known as the proteome. The composition of the cellular proteome plays a major role in disease processes as it is the basis of cell functionality. The development of diseases and changes in the proteome are inseparable. The same applies to changes in proteins that function as epigenetic regulators. Selective chemical inhibitors of such epigenetic regulators will induce specific epigenetic consequences and, as such, may have an impact on the health condition of the cell. There is a very strong potential interest in the development and use of pharmaceutical substances of this kind.

Stefan Knapp and Susanne Müller explain the organisation and goal of a consortium of academic and industrial research partnerships to develop precursors of potentially patentable, pharmaceutically active substances, and to publish their possible application in an open-access mode. This would help to encourage broader use in research and speed up drug development. The high quality of these substances should make it possible to reduce uncontrolled, undesirable effects of these substances in the target organism and, in this way, lead to faster and better results. By way of example they describe strategies to develop chemical probes as inhibitors of histone demethylases, histone methyltransferases and bromodomain proteins all of which influence specific histone modifications.

They focus on a very successful story involving the freely available bromodomain BET inhibitor JQ1. The authors report how the open-access model led to a plethora of 800 publications in basic research since JQ1 became freely available in 2010. This trend can also be observed in the field of clinical research. The open

release resulted in the unusually fast advancement of a substance to preclinical and clinical trials.

In the interests of a further acceleration of scientific development, the simplified sharing of information and a non-bureaucratic exchange between public and private research institutes can be seen as a future model for success, particularly but not only for epigenetic projects. A sharing in the joint success by all stakeholders should not, however, be forgotten.

CHAPTER 6

THE BIOPHILOSOPHICAL IMPORTANCE OF EPIGENETICS

Christoph Rehmann-Sutter

Chapter six focuses on the field of biophilosophy and the question how epigenetics can be reconciled with widespread concepts of biophilosophy and where it provokes a new approach to the theoretical understanding of development and heredity.

The author, Christoph Rehmann-Sutter, discusses epigenetics as a molecular paradigm for “Lamarckian” inheritance and describes the need to rethink the rejection of the theory of the inheritance of acquired traits formulated by J.-B. de Lamarck (1744–1829) in favour of the theory of evolutionary selection postulated by Charles Darwin (1809–1882). The fundamental Darwinian concept has been closely linked with the discipline of genetics since its emergence whereas in recent times the Lamarckian theory has been categorically rejected and seen as redundant. The conceptual intertwining of Darwin’s theory of evolution and findings in molecular genetics based on the models of mutation and selection supported a narrow definition of the term genetics and a strictly mechanistic image of the gene-controlled organism as the product of rigid genetic programmes. In this gene-centric world view, which was formulated for example by Richard Dawkins (1976) in “The Selfish Gene”, there is no room for the plasticity or responsiveness of organisms that are provable through epigenetics.

It is accepted that the general concept of genetically driven evolution cannot be challenged by epigenetics. However, it is also right to point out that discussions have to be opened up to include and understand today’s epigenetics findings.

Christoph Rehmann-Sutter proposes distancing ourselves from the concept of “genetic programming” and from genetic determinism and moving more towards “system genomics”, a term which still has to be fleshed out with content in order to gain validity as a substantial new concept of biophilosophy. In order to do justice to this new task, the author believes there is a need for interdisciplinary cooperation between genetics and humanities as they, in terms of their methods, are less dependent on reductionist methods than the natural sciences. He likewise believes that hermeneutic consideration could provide fresh impetus for understanding.

CHAPTER 7

CULTURES OF EPIGENETICS

Vanessa Lux

Although the term “epigenetics” was coined in the forties of the last century it has only become a popular term over the last two decades. However, the discussion of cultural and environmental influences on genes has accompanied discussions about “genetics” since its birth around 1900. In order to illustrate the cultural and scientific-historical framing of the epigenetics debate, Vanessa Lux turns her attention to the specific example of the transgenerational constancy of the phenotype, the transmission of stress and trauma symptoms.

Faced with the problem of explaining this transmission, she elucidates the dilemma of the previous inheritance model and observes that earlier indications of the plasticity of inheritance, something we are familiar with from developmental biology, have largely been ignored by molecular genetics or have been discredited with accusations of Lamarckianism. Whilst the simplification that DNA was to be seen as solely responsible for the “code of life”, had been very productive scientifically over a long period, this had now come up against its limits and was urgently in need of reappraisal and the taking on board of the concepts of epigenetics and cultural inheritance.

In order to address this, the article initially examines the concepts of genetics and epigenetics from the angle of the history and theory of science in order to depict its full diversity and to reveal any commonalities and differences. Special attention is paid to aspects of the history of terms and it is stressed that the formulation “epigenetics” was initially to be used to forge a bridge between developmental

biology and embryology, along with their phenomena which were difficult to explain, and genetics. The focus of the content has since shifted as the term now characterises almost all phenomena of genetic regulation which cannot be directly attributed to the DNA sequence.

The author advocates a broader understanding of epigenetics as interface knowledge between biologically shaped development processes and culture. She is of the opinion that the biologically shaped development process cannot simply be supplemented by factoring in enculturation at a later stage but that it must be positioned, from the very outset, in a material exchange process with culture.

To this end, examples of cultural and psychosocial transmission mechanisms are listed, like the passing on of stress symptoms and stress behaviour patterns to the successor generations of holocaust survivors. Classical genetics cannot explain the obvious stability of these patterns. Furthermore, the involvement of epigenetic mechanisms in memory formation is assumed. Although these examples and the data on which they are based were potentially fragile up to now when it comes to biological inheritance, they could open up new perspectives, thanks to a wider concept of the epigenetics of trauma research, and serve to promote research on the transgenerationality of culture.

If one wishes to take the finding of epigenetics seriously that culture and lifestyle not only have passive effects on but also help craft our biology, then more systematic attention will have to be paid than in the past to the emerging transitions between nature and culture.

CHAPTER 8

WHAT SHOULD BE DONE? WHAT MAY BE DONE? ETHICAL AND LEGAL REFLECTIONS ON EPIGENETICS

Reinhard Heil, Philipp Bode

This chapter extends the impact of epigenetics into the area of practical philosophy. Epigenetics, while representing primarily a natural science concept, has made biology more receptive to philosophical interpretations. Conversely, philosophy supplements biology with interpretations of context and implications for mankind.

The article by Reinhard Heil and Philipp Bode gives an overview of the diverse points of contact that exist already today between findings of fundamental epigenetic research and our "Lebenswelt" (lifeworld). Epigenetic research is of social and political relevance and has enormous innovation potential. This leads to major hopes, for instance when it comes to combatting widespread diseases. But it also raises a wealth of ethical questions about integrating this new knowledge into everyday life. The ethical questions concerned can largely be attributed to existing discussions about fairness and responsibility but they also introduce new aspects that so far had not been the focus of attention.

Initially, it's about dealing with epigenetic knowledge itself, epigenetic data. There's a need to clarify in what form these data can be stored, collected, processed and passed on. Questions of the private sphere, fair distribution and also the possible discrimination of groups of individuals are to be taken into account.

Another new aspect has to do with handling inter- or transgenerational effects and environmental changes that affect several generations. Here, epigenetics injects new life into the debate about intergenerational equity in many specialist areas. This field of discussion also encompasses the issues surrounding responsibility for disease-relevant epigenetic modifications. This extends from personal responsibility for the actions of the individual in everyday life down to social and political responsibility for the environmental conditions under which future generations will have to live.

One controversial issue is the possible impact on our legal system. Up to now, there have hardly been any attempts to carry over conclusions from epigenetic research into established case law. With the growing integration of epigenetics into daily life this is something that will scarcely be avoidable in the long term. It is very likely that data protection, equal opportunities and liability law will be affected.

But given the state of development of epigenetics there is more a need for attentive patience than hasty actions. At the present time, the current level of knowledge forces the different disciplines involved to rethink their terms and hypotheses, and it opens up new pathways. With the help of accompanying interdisciplinary technology impact assessment, the integration of epigenetic techniques into daily life can succeed when the time is right. An estimation of legislative needs must be orientated towards the current level of research and can only be undertaken in an iterative manner.

CHAPTER 9

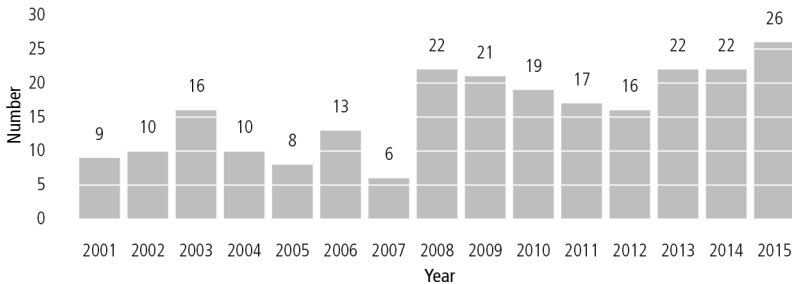
YOU HAVE TO CHANGE YOUR LIFE! EPIGENETICS AS A SUBJECT OF NEGOTIATION IN THE PRINT MEDIA

Julia Diekämper

Julia Diekämper has surveyed and examined 192 articles on epigenetics, which have been published over the last ten years in selected, highly circulated national print media (FAZ, SZ, *Der Spiegel* and *Die Zeit*) in order to sum up the form of reporting which makes a lasting impact on public understanding of this scientific discipline. She shows that while the journalistic interest in epigenetics draws its main resources from strong and high impact international research activities, epigenetics continues to be seen as a special scientific (sub-)discipline.

The various aspects of epigenetics, independently of their importance for the respective scientific area, attract very differing levels of attention. For instance, results with human medical references are far more frequently reproduced in and processed by the media than results from botanics. This contrasts with the fact that, based on the current level of scientific knowledge, epigenetics in plants is of greater importance than in higher vertebrates.

Figure 3: Printed articles in the field of epigenetics



► Source: Marx-Stölting, L. (2017): Einführung: Problemfelder und Indikatoren zur Epigenetik. In: Walter, J., Hümpel, A.: Epigenetik. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden

Furthermore, results which could be of practical relevance for humans like “liberation from genetic determinism” or threat scenarios for child development in the context of pregnancy and birth, are discussed disproportionately frequently and in detail.

In the journalists' texts correlations are established or freely associated between health, behaviour, environment and experience. This leads in the articles to the development of narratives of risk and responsibility which frequently culminate in "epigenetic policy recommendations".

Hence, the originally celebrated liberation from a mechanistic evolution theory is recast by journalists as a new paternalistic challenge for life practice. The body becomes an instrument that has to be shaped to its own advantage or to that of subsequent generations.

The effects of the possible appropriation of epigenetics by a world view which constantly imposes new optimisation requirements on the subject and, for the most part, ignores the phenomena of inequality and injustice, should be very closely monitored and accompanied in an interdisciplinary manner.

CHAPTER 10

DATA ON SELECTED INDICATORS

Lilian Marx-Stölting

The thematic volumes of the Interdisciplinary Working Group *Gene Technology Report* seek not only to give an overview of the various contextual aspects of new areas of genetic engineering in Germany but also to demonstrate the importance of these areas in a measurable and representative manner. Therefore, in addition to the articles by the experts, current problematic areas and indicators are recorded and, as far as possible, quantified using established socio-scientific methods.

In the case of this thematic volume on epigenetics the presented data can be seen as a supplementation and continuation of the figures published for the first time in the "Third Gene Technology Report". Indicators are presented on the following problem areas which begin with a detailed description: public perception, achievement of scientific goals and research location Germany.

From this comprehensive overview the following picture of the thematic area "epigenetics" emerges:

- Reporting on epigenetics has increased in recent years. The number of articles in the selected lead media more than doubled from 9 in 2001 to 26 in 2015.
- The number of new popular publications recorded in the catalogue of the German National Library has risen, too.
- Public scrutiny of epigenetics is also reflected in the relative number of search queries on epigenetics in Google.
- The number of specialist articles published every year on epigenetics in the Scopus database has increased more than tenfold in the observed period from 2001 to 2015. In terms of an international comparison Germany, with 3,131 articles with German participation, is in fourth place in Scopus.
- The German Research Society (DFG) backs a steadily growing number of projects which have to do with epigenetics. The DFG support reached its highest level ever last year, 2015, with a total of 213 ongoing projects. This means that the number of projects increased more than tenfold between 2001 and 2015.
- Since 2001 there has been a steadily growing number of support measures for projects with a link to epigenetics by the European Union. In 2015 EUR 67.9 million of support funds were channelled into projects with German participation in this field. This is the highest level ever.

2. Core Statements and Recommendations for Action

Biological background and importance of epigenetics

“Epigenetics” is the term used to denote a range of mechanisms which contribute to genome functioning and gene regulation in all organisms. Epigenetic mechanisms either lead to direct, long-term biochemical gene modifications which are passed on in a stable manner beyond cell divisions (from one generation of cells to the next) or they exert a short-term impact on the volume of gene products by means of RNA interference mechanisms.

Heritable gene-specific epigenetic modifications take place in eukaryotes on two levels: the methylation of DNA bases and modifications to chromosome scaffold proteins, histones. Both forms of epigenetic modifications work together as regulatory gene switches. Once epigenetic modifications have been set, they are mostly maintained (“inherited”) in a stable manner beyond cell divisions. They can, however, also be removed. This setting and removing of modifications results in the switching on and off of genes. This means that the gene programming of various cells in an organism is subject to long-lasting epigenetic control. The regulated, cell-specific distribution of epigenetic modifications is essential for the regular development and cell differentiation of an organism.

In addition to genome analysis, the scientific discipline of epigenetics facilitates greater insight into gene control in healthy and diseased cells. Epigenetic analyses not only increase our understanding of the regulation of protein-coding gene segments but also generate new extensive findings on the “non-coding” segments of our genome. The comprehension of epigenetic modifications likewise provides us with major insights into the spatial-functional organisation of chromosomes and their importance for cell function. In combination with other “omics” data (above all transcriptome data), epigenetic data shed direct molecular light on normal and modified gene regulation. For the human organism this leads to completely new perspectives for the evaluation of cell-related aspects of development, and the emergence and manifestation of diseases. The comparison of genetic and epigenetic data permits better understanding of the impact of an individual’s basic genetic repertoire on the course of a disease, and the identification of aspects of ageing and the effect of external influences (stress, pollutants, nutrition inter alia).

Epigenetics broadens existing concepts of genetics and enhances our idea of exclusively genetically mediated gene regulation. It offers deep insight into the individual and cell-specific use of genomes and leads to a more profound understanding of regulatory gene modifications in development, ageing and disease processes. It is a key topic of the life sciences and should be taken into account in wide areas of biomedical research.

Epigenetics and individual adaptation

Comparisons of epigenetic patterns permit a differentiation between modified (e.g. diseased) and unmodified (e.g. healthy) gene regulation in cells — in extreme cases these differences can be observed in monozygotic, genetically identical twins. Epigenetic patterns can be identified in individual cells. Hence they provide direct information about adaptation- or disease-related processes in the affected cells or tissues. In botany epigenetic data are used to gain insight into adaptive mechanisms against changing environmental conditions (salt, temperature or drought stress), paramutations (epigenetic mutation-like phenomena) and infection-resistance mechanisms (RNA viruses).

The individual expression of an organism's basic genetic repertoire is influenced by environmental factors and lifestyle. In this context, epigenetics offers new, more far-reaching concepts for the examination and comprehension of the relationship between genome and environment. External influences like nutrition, climate or pollutants can lead to epigenetic modifications. Many functional and comparative studies examine these epigenetic adjustments in humans. Their objective is to track down the molecular causes of environmental and chronic diseases in humans. The same applies to ageing processes, too. The latest findings indicate that, with the help of epigenetic signatures, it is possible to determine very precisely a human being's biological age. Not only ageing but also psychosocial and traumatic events can trigger long-lasting epigenetic modifications in the brain. In this way, epigenetic studies offer a new perspective on genetically determined personality development and its changeability. The comparative epigenetic studies, most of which were epidemiological in orientation up to now, identify probabilities as to whether the measurable physical or mental traits correlate with epigenetic modifications. In most cases such correlative results do not provide any direct information about the functional consequences of epigenetic modifications. Despite these constraints recourse is often made to these data for far-reaching interpretations and generalisations.

Epigenetic studies are of major importance for the risk assessment of environmental influences. At the present time they constitute the best molecular approach to determining the impact of environmental factors on our genes. It is important to ground epigenetic comparative studies on suitable, well-controlled, standardised samples/populations which are comparable in terms of their composition in order to obtain a valid estimation of health risks and risk factors. Initiatives like the "National cohort for research on widespread diseases, their early detection and prevention" are a suitable framework for this.

Epigenetic inheritance

The possibility of transgenerational heritability of epigenetic modifications widens our grasp of purely genetically mediated inheritance. For human beings and plants it has been demonstrated that the epigenetic information of a few specific genes can be passed on by parents to their offspring. This process is called "parental imprinting". Furthermore, there are some indications that "spontaneously" acquired epigenetic adaptations can also be inherited over several generations. For plants and a few invertebrates these epigenetically mediated adaptations to changing environmental conditions can be verified in experiments and are deemed to have been proven. Plants "use" the epigenetic control mechanisms to adjust genetic programming across several generations to changing locational conditions.

For mammals, too, specifically for the model organism mouse, there are a few albeit frequently cited observations which point to similar mechanisms of the heritability of epigenetic modifications. On closer consideration, however, these epigenetic modifications cannot (in most cases) be separated from genetic modifications. In mammals and humans epigenetic patterns of the "parent generation" are, as a rule, erased several times over in the gametes (oocytes and spermatozoa) and during early embryonic development — the only known exceptions so far are the above-mentioned parental imprinting and the inheritance of epigenetic patterns of a few viral elements distributed in the genome ("junk DNA").

Despite the, as yet, sparse data situation, concepts of possible transgenerational epigenetic inheritance have already influenced various health research programmes in the EU and the USA. For instance, studies are underway to examine the extent to which a modified nutritional condition and exposure to pollutants during pregnancy or during gamete formation can have an epigenetic impact on later generations.

In personality research, too, concepts of the heritability of epigenetic traits are already being used as an important work hypothesis. Stressful life circumstances (hunger, violence, war, terror) and the possible ensuing epigenetic modifications are being considered as the causes of a possible transgenerational transfer of psychodynamic and social experiences. The possibility that epigenetic information can be passed on to the next generation cannot be completely ruled out. But so far it cannot be deemed to have been proven either.

Previous data on the epigenetic heritability of acquired traits in humans have only provided a few concrete indications up to now. It is important to examine in more detail the importance of epigenetic processes for the development of personal and transgenerational traits, and to improve the data situation in order to be able to make statements that will hold up in the long term.

Epigenetic diagnostics

Humans undergo natural changes (e.g. ageing) as well as epigenetic modifications triggered by the environment over their lifetime. Here epigenetics offers a completely new approach to personalised diagnostics. With the help of epigenetic data the possible causes and the underlying molecular mechanisms of modified gene functions can be observed in affected cells of the human body. This leads to new possibilities of molecular diagnosis which will considerably widen the understanding and the treatment of diseases and age-related disorders. Future disease diagnosis will draw on epigenetic data in combination with genetic and other "omics" data (nutrigenomics, proteomics, metabolomics, etc.) for the purposes of individual assessment. At the present time, epigenetic diagnostic is mainly used for cancer differentiation. In this field, it is already an integral part of clinical medical practice. The first test methods using epigenetic markers for early cancer detection have been approved by the US American supervisory authority, the Food and Drug Administration (FDA).

The development of epigenetic diagnostic methods permits the more specific identification of the affected diseased cells. It opens up new avenues for individual diagnosis.

Epigenetic therapy and intervention approaches

Epigenetic modifications can be modulated and potentially reversed “from the outside”. The development of therapeutic approaches, which specifically modify aberrant epigenetic programming on various levels, is increasingly to the fore of biomedical and pharmaceutical research. Initial successes and applications are to be found in cancer treatment. At the present time, a large number of new epigenetic therapeutic approaches (enzyme inhibition, enzyme stimulation) are undergoing clinical trials with, in some cases, very promising initial successes. For many of these therapeutic approaches, their use for individual patients will be important.

The development of new epigenetic methods offers major potential for the more specific treatment of complex diseases by reprogramming diseased cells. In future, epigenetic methods will be an integral part of healthcare provision and preventive health care in Germany.

Epigenome research

Precise understanding of the distribution of epigenetic modifications in healthy and diseased cells is the basis for the above-mentioned application-oriented aspects of epigenetics. Over the course of the last five years epigenome research has established itself as an area of research which is dedicated to the comparative genome-wide mapping of the epigenetic patterns of healthy and diseased cells. Epigenome maps are being prepared in a comparable manner to genome maps. They contain a wealth of new molecular information which offers major insight into the control of the healthy and diseased states of an organism. The International Humane Epigenome Consortium (IHEC) is putting together a comprehensive catalogue of epigenetic profiles of healthy and diseased cells of human beings. This catalogue serves as the reference database for many comparative studies. Comprehensive comparative studies on cancer, Crohn's disease, obesity, Alzheimer's, Parkinson's, muscular dystrophies, psoriasis, diabetes, rheumatism and asthma are centre stage of burgeoning epigenome research at the present time.

Recently it has become clear that epigenomic data are taking on increasing importance when it comes to interpreting the wealth of disease-related genetic data. Here, epigenetics offers new approaches to the functional understanding of disease-associated genetic modifications and, furthermore, to the determination of

the effects of these individual genetic diversities in the various cell types and cell states (also age-related) in humans. Entirely new methodological approaches are emerging from this combination of genetics and epigenetics which facilitate the more accurate identification of the risks of a human being for specific diseases.

As a partner within IHEC Germany makes a major contribution to putting in place the foundations for comparative epigenome research. It will be necessary to increase the networking of this new research activity on the national and international levels, and to extend the use of its findings in biomedical research and in medical applications.

Epigenetics and ethics

Epigenetics does not raise any fundamentally new ethical-legal questions. It does, however, enhance ongoing discourses in the life sciences. The ethically defensible handling of epigenetic knowledge as well as the right not to know and to informational self-determination (e. g. about possible disease risks) but also the generation, interpretation, passing on and storage of epigenetic data need to become major topics of scientific and social discourse. Epigenetic data could provide some starting points for classification of patients by epigenetic risk factors. Critical voices believe there is a risk here of new discriminating practices. When it comes to the ethical examination of epigenetics the question will also have to be addressed about the extent to which our individual lifestyles have an impact on epigenetic phenomena and, by extension, on our health and wellbeing. Epigenetics could encourage “lifestyle optimisation” and the medicalisation of personal behaviour. Responsibility for one’s own health could suddenly turn into a moral obligation perhaps before robust data are available. One particularly volatile issue is the question of the degree to which each individual bears epigenetic responsibility for shaping the life circumstances of generations to come. This would directly touch on questions of environmental and intergenerational equity, protection of the private sphere and fair access to healthcare. In these areas regulations are conceivable in future which would also take epigenetic factors into account, for example in order to prevent the misuse of epigenetic data. However, there is no solid empirical database for concrete policy recommendations and that’s why the findings of epigenome research have not had any impact up to now on case law either.

The ethical, legal and sociological questions linked to epigenetic phenomena should be the subject of critical scientific discourse. This discourse should be interdisciplinary and promoted on the national and international levels.

Epigenetics in the media

Over the last ten years epigenetics has attracted increasing attention amongst the public at large. In Germany, from the journalistic perspective, it is still very much seen as a special scientific topic whose usability in terms of media impact is mainly dependent on the publication of “spectacular” research findings. In media coverage individual scientific discourses with a limited number of stakeholders are predominant. Civil societal and political voices are missing. The topics treated in the media range from the description of epigenetic phenomena, over their importance for diseases down to questions of individual self-care. Everyone could actively influence his genetic legacy through the “right” individual lifestyle and by keeping himself (and possibly also his offspring) healthy. However, statements on disease prevention (for instance cancer) and responsibility vis-à-vis the next generation are likewise critically scrutinised in the press because of the unsatisfactory data situation. The impact of psychosocial factors on epigenetic phenomena has only cropped up as a subject of actual debate in the last few years. Anxiety disorders, depression, post-traumatic stress disorders and increased susceptibility to stress are now attributed to epigenetic causes which are said to result from detrimental life situations (e.g. neglect, trauma). In this context a high level of flexibility is often attributed to genes in public reporting: through early intervention detrimental epigenetic patterns in genetic make-up could be modified again. The potential social implications — for instance a desire by the legislature to intervene in future to a greater degree in early childhood education to protect a child's future wellbeing — is only touched on in isolated cases by the press.

An objective and critical dialogue about epigenetic topics in the sciences and with the general public should be promoted to a greater degree in order to arrive at a more differentiated estimation of the importance of epigenetics which goes beyond natural scientific aspects and examines social issues.

PUBLIKATIONEN PUBLICATIONS

Reich, J. et al. (2015): **Genomchirurgie beim Menschen.**

Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie.

Analyse der Interdisziplinären Arbeitsgruppe *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. BBAW, Berlin.

Müller-Röber et al. (2015): **Dritter Gentechnologiebericht.**

Analyse einer Hochtechnologie. Nomos, Baden-Baden.

Müller-Röber, B. et al. (Hrsg.) (2013): **Grüne Gentechnologie.**

Aktuelle wissenschaftliche, wirtschaftliche und gesellschaftliche Entwicklungen.

3. neubearb. u. erg. Aufl. Forum W, Limburg.

Köchy, K./Hümpel, A. (Hrsg.) (2012): **Synthetische Biologie.**

Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie? Forum W, Dornburg.

Fehse, B./Domasch, S. (Hrsg.) (2011): **Gentherapie in Deutschland.**

Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. 2. akt.

u. erw. Aufl. Forum W, Dornburg.

Müller-Röber, B. et al. (2009): **Zweiter Gentechnologiebericht.** Analyse

einer Hochtechnologie in Deutschland. Forum W, Dornburg.

Schmidtke, J. et al. (Hrsg.) (2007): **Gendiagnostik in Deutschland.**

Status quo und Problemerkundung. Supplement zum

Gentechnologiebericht. Forum W, Limburg.

Wobus, A. M. et al. (2006): **Stammzellforschung und Zelltherapie.**

Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland.

Supplement zum *Gentechnologiebericht*. Spektrum, München.

Hucho, F. et al. (2005): **Gentechnologiebericht.**

Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Spektrum, München.

Der aktuelle Stand der Reihe sowie einzelne Texte sind u. a. im Internet unter www.gentechnologiebericht.de einsehbar. An gleicher Stelle sind auch Hinweise auf aktuelle Vorträge, Workshops und Tagungen der Arbeitsgruppe zu finden.

Diese Broschüre fasst folgende Publikation zusammen:

This booklet summarises the following publication:

Walter, J./Hümpel, A. (Hrsg.) (2017): Epigenetik. Implikationen für die Lebens- und Geisteswissenschaften. Nomos, Baden-Baden.