

3. Themenbereich Epigenetik: Bedeutung und Anwendungshorizonte für die Biowissenschaften¹

3.1 Bedeutung der Epigenetik

Die Epigenetik ist eine sich dynamisch entwickelnde Disziplin der Biologie mit wachsender Bedeutung für die Biomedizin und die Biotechnologie. Sie liefert neue Konzepte und molekulare Daten für das Verständnis vererbbarer und umweltbedingter Prozesse, zur Steuerung individueller Entwicklung und des Alterns sowie zur Entstehung und dem Verlauf von Krankheiten.

Grundlegende Mechanismen epigenetischer Steuerung wurden zunächst in niederen Eukaryoten² (Hefe und Pilze) entdeckt und entschlüsselt, sie sind aber universell im gesamten Tier- und Pflanzenreich verbreitet. Nahezu alle genomischen Regulationsprozesse sind an epigenetische Kontrolle gekoppelt. In höheren multizellulären Organismen sind epigenetische Mechanismen unabdingbar für die Steuerung von Entwicklung und Differenzierung. Epigenetische Kontrolle ist vielgestaltig und findet auf verschiedenen molekularen Ebenen statt. In enger Verbindung mit den primären epigenetischen Modifikationen der DNA und des Chromatins (primär der Histone)³ spielen nicht-codierende RNAs⁴ eine entscheidende regulatorische Rolle. Alle drei Ebenen – DNA, Chromatin und RNA – stehen im komplexen molekularen Wechselspiel miteinander.

1 Der vorliegende Text ist eine vollständig aktualisierte und erweiterte Version der Ausführungen zur Epigenetik, wie sie im „Zweiten Gentechnologiebericht“ unter der Rubrik „Querschnitt Grundlagenforschung“ erstmalig vorgestellt wurden (Müller-Röber et al., 2009:367–382).

2 Lebende Organismen werden in prokaryotische Eu- und Archaeabakterien sowie (höhere) Eukaryoten unterteilt. Letztere zeichnen sich durch eine kompliziertere zelluläre Struktur mit einem separaten Zellkern und echten Zellorganellen aus.

3 Chromatin stellt ein Gemisch aus DNA und spezialisierten Verpackungs-Proteinen (u. a. Histone) dar, aus dem sich die Chromosomen im Zellkern aufbauen.

4 Neben mRNA, tRNA und rRNA, die direkt in die Umsetzung eines DNA-Abschnitts in die codierte Polypeptidabfolge involviert sind (Transkription/Translation), gibt es eine große Vielfalt an RNA-Molekülen mit regulierenden Funktionen in der Zelle.

Diese Komplexität erschwert einerseits eine einfache Interpretation, eröffnet aber andererseits auch eine neue Vielfalt für die Analyse biologischer Prozessabläufe.

Veränderungen in einigen epigenetischen Modifikationen (lokale Histon-Modifikationen und kleine RNAs) sind Merkmale eher kurzfristiger regulatorischer Ereignisse, während andere (regionale Histon-Modifikationen, DNA-Methylierung, lange nicht-codierende RNAs) eher langfristige und vererbbar Prozesse abbilden. Die Analyse epigenetischer Veränderungen ermöglicht daher ein Verfolgen zeitlich und mechanistisch unterschiedlicher biologischer Phänomene und eröffnet so einen vollkommen neuen Zugang zu komplexen systembiologischen Prozessen. Von praktischer Relevanz sind diese Beobachtungen für das Verständnis zellpathologischer Veränderungen. Hier ist in erster Linie ein neues Verständnis für die Ursachen der Veränderung und des Verlustes des zellulären Gedächtnisses zu nennen und damit verbundene Prozesse des Alterns und der krankhaften Veränderung von Zellen.

Epigenetische Veränderungen sind essenziell für die Ausbildung und Reifung der verschiedenen Zelltypen eines multizellulären Organismus. Wenn Zellen einen stabilen differenzierten Zustand erreicht haben, werden epigenetische Muster stabil beibehalten. Sie bilden das Funktions-Gedächtnis spezialisierter Zellen ab. Im Fall zellulärer Erkrankung zeigt sich, dass funktionelle Veränderungen direkt an epigenetische Veränderungen gekoppelt sind. In besonders starkem Ausmaß gilt dies für die Entstehung und Entwicklung von Krebszellen. Das genaue Studium epigenetischer Veränderungen in erkrankten Zellen eröffnet daher einen neuen Zugang zum Verständnis und der Diagnose von Krankheiten. Es ergeben sich zudem neuartige Möglichkeiten, epigenetische Veränderungen als „Ziele“ für die Entwicklung neuer Wege der Vorbeugung (Prävention, Vorhersage) und Heilung von Krankheiten (Therapie) zu nutzen. Die Kenntnis der Faktoren epigenetischer Prozessabläufe (Enzyme, RNAs, Bindepoteine) bieten hier vielfältige Chancen für die Entwicklung neuer Wirkstoff- und Therapieformen. Das Forschungsfeld epigenetischer Diagnose- und Therapieansätze erfährt zurzeit eine große Beachtung und ein schnelles Wachstum. Begleitet wird diese Entwicklung durch die Anwendung neuer Hochdurchsatz-Methoden, die immer umfassendere und genauere (quantitative) Daten epigenetischer Veränderungen liefern. Die anspruchsvolle Analyse dieser komplexen Daten hat das vollkommen neue Arbeitsfeld „computational epigenetics“ in der Bioinformatik entstehen lassen, das sich ebenfalls rasant entwickelt und viel Aufmerksamkeit auf sich zieht.

Mithilfe der hochauflösenden epigenetischen Sequenzierungsdaten können DNA-Methylierung und Histon-Modifikationen präzise im Genom spezieller Zelltypen lokalisiert und in den funktionellen Kontext der Genregulation gestellt werden. Die umfassende Analyse epigenetischer Markierungen in isolierten Zellen fasst man unter dem

Begriff der Epigenomforschung zusammen. Die Epigenomforschung bietet ein vollkommen neues funktionelles Verständnis zellspezifischer Steuerung und Fehlsteuerung von Genen in den speziellen Zellen. Sie geht damit weit über die Genetik hinaus. Sie ermöglicht es, gesunde und kranke Zellen auf der Ebene gesamter Genome molekular zu unterscheiden und neue Ansätze einer personenbezogenen Diagnostik zu entwickeln. Epigenetische krankheitsassoziierte Veränderungen stellen eine neue „Klasse“ von differenzierenden Bio-Markern dar, die eine bedeutende Rolle in der Diagnostik spielen werden.

Aufgrund ihrer Veränderbarkeit spielt die Epigenetik eine zentrale Rolle in der Erforschung der Mechanismen, die eine individuelle Anpassung von Organismen an veränderte Umweltbedingungen (z. B. Klima, Ernährung, Lebensstil, Stress, Trauma) beeinflussen. In vielen Organismen findet man Hinweise, dass epigenetische Veränderungen von Genen mit einer Anpassung an veränderte Lebensbedingungen einhergehen. Die Erforschung organismischer epigenetischer Veränderungen ist daher nicht nur für Fragen des nachhaltigen Umgangs mit Natur-Ressourcen wichtig, sondern spielt auch in zunehmendem Maß eine Rolle in der Human- und Veterinärmedizin, der Psychologie sowie der Tier- und Pflanzenzucht. In der Humanforschung häufen sich Populationsstudien, in denen epigenetische Veränderungen mit physiologischen Veränderungen korrelieren. Das Ziel solcher epigenetischer Assoziationsstudien (EWAS) ist es, Ursachen und Folgen komplexer Umweltfaktoren für die Entstehung von Erkrankungen besser zu verstehen. Auswirkungen von Lebensbedingungen (Stress), Aspekte des Alterns oder Veränderungen der Umwelt stehen dabei im Vordergrund der Untersuchungen. Im Bereich der Nutztier- und Pflanzenzucht werden anhand von Assoziationsstudien vornehmlich Fragen der umweltbedingten Kontrolle von Genen und der damit verbundenen Stabilität und Ausprägung (E-QTLs) von Merkmalen erforscht. Auch die epigenetischen Folgen der Anwendung künstlicher Reproduktionstechnologien geraten sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tierzucht zunehmend in den Fokus umfassender Untersuchungen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Epigenetik von unschätzbarer Bedeutung für viele Bereiche der Biomedizin und der Biotechnologie ist. Sie bietet umfassende neue Einblicke in Grundprozesse der Biologie, der normalen und fehlerhaften Entwicklung, liefert einen neuen Zugang zu wichtigen Fragen der Vererbung und der Anpassung von Lebewesen an ihre Umwelt. Sie trägt dazu bei, die molekularen Ursachen vieler Krankheiten genauer zu erfassen, und eröffnet neue Wege für eine zell- und personen-bezogene Diagnostik.

3.2 Definition(en) der Epigenetik

Die einleitend angedeutete Vielgestaltigkeit epigenetischer Prozesse geht einher mit der Tatsache, dass die Epigenetik je nach Forschungsperspektive unterschiedlich definiert und ausgelegt wird. Das folgende Kapitel soll dazu dienen, diese unterschiedlichen Blickwinkel näher zu beschreiben. Abhängig von der jeweiligen zellbiologischen oder genetischen Perspektive und der an sie gebundenen aktuellen Fragestellung wird der Begriff Epigenetik mal enger, mal weiter definiert.

In vielen Definitionen wird der Aspekt der Vererbbarkeit in den Vordergrund gestellt: „The study of heritable changes in gene function that occur without a change in the DNA sequence“⁵ oder: „In biology, and specifically genetics, epigenetics is the study of changes in gene expression or cellular phenotype, caused by mechanisms other than changes in the underlying DNA sequence – hence the name epi- (Greek: επί- over, above, outer) -genetics. Some of these changes have been shown to be heritable.“⁶ Diese beiden Erläuterungen für die Epigenetik beziehen sich ausschließlich auf chromosomal gebundene Modifikationen: Epigenetische Effekte beruhen hier also allein auf mitotisch und/oder meiotisch⁷ „vererbaren“ Modifikationen des genetischen Materials (= einzelner DNA-Basen) beziehungsweise des Chromatins (= der Histone). Eine solche Definition epigenetischer Veränderungen schließt ursächlich nur solche Modifikationen der DNA (DNA-Methylierung) beziehungsweise des Chromatins (Histon-Modifikationen) mit ein, die über Zellteilungen hinweg stabil beibehalten, das heißt langfristig „vererbt“ werden. Ein Problem dieser eingrenzenden Definition besteht jedoch darin, dass selbst die „klassischen“ epigenetischen Modifikationstypen nicht ausschließlich einer Vererbbarkeit von Zustandsformen der DNA und Chromosomen dienen. Sie fungieren oft auch als kurzzeitige Veränderungen für die zellteilungsunabhängige Regulation von dynamischen Prozessen wie DNA-Replikation, DNA-Rekombination, kurzzeitigen Basenveränderungen (Mutationen), DNA-Reparatur und Transkriptionskontrolle. Diese temporären Vorgänge sind im strengen Sinne nicht als „vererbte Phänotypen“ anzusehen. Eine klare mechanistische Abgrenzung zwischen vererbaren und temporären (z. B. zellzyklusabhängigen) epigenetischen Modifikationen ist unter diesen Gesichtspunkten kaum zu treffen (Goldberg et al., 2007).

Demgegenüber stehen Definitionen mit oft sehr weitgehenden, rein funktionellen Beschreibungen der Disziplin. Epigenetik wird hier als eine Art Sammelbegriff für nicht-

5 <http://publications.nigms.nih.gov/thenewgenetics/glossary.html> [19.08.2013].

6 <http://en.wikipedia.org/wiki/Epigenetics> [02.10.2013].

7 Mitose und Meiose beschreiben Formen der Zellteilungen. Mitose = Vermehrung von somatischen Zellen (Körperzellen), Meiose = Bildung von Gameten mit reduziertem Chromosomensatz (Geschlechtszellen).

genetische Mechanismen verwendet, die die funktionelle Nutzung des Genoms und die Weitergabe molekularer Information von Zelle zu Zelle oder über Zellteilungen hinweg umspannen. Beispiele für eine solche Einschätzung sind: „A factor(s) that change(s) the phenotype without changing the genotype“⁸, „A term referring to the non-genetic causes of a phenotype“⁹. Diese beiden Definitionen schließen neben der chromosomengebundenen Weitergabe von Informationen auch zytoplasmatische Vererbungsformen als „epigenetische Vererbung“ oberhalb der genetischen Information mit ein. Ein Beispiel hierfür wäre die Weitergabe von kleinen RNA-Molekülen („small RNAs“) von Zelle zu Zelle. Insbesondere die Mechanismen der RNA-Interferenz¹⁰ werden so häufig komplett in die Epigenetik subsumiert. Ein solches Verständnis wird der Komplexität der Disziplin allerdings nicht gerecht. So führen in Pflanzen lokal induzierte RNAi-Effekte über die zelluläre Weitergabe von kleinen RNAs zu Phänomenen wie dem „post transcriptional gene silencing“ (PTGS-Phänomen). PTGS ähnelt oft epigenetischen Effekten, ist aber in der Regel transient und nach Ausbleiben des auslösenden Signals nicht stabil beziehungsweise nicht über Zellteilungen vererbbar. In einigen Fällen kommt es jedoch zu einem Umschreiben in langfristige epigenetische Signale, wie zum Beispiel Veränderungen der DNA-Methylierung, die dann eine vererbbares transkriptionelle Stilllegung manifestieren. In sehr weitgehenden Interpretationen werden sogar nicht DNA/RNA-gebundene, rein zytoplasmatische Weitergaben von Protein-Modifikationen, wie zum Beispiel „Prion-Prägungen“, als Beispiele epigenetischer Phänomene angeführt (Lewin, 1998). Ein anderes Beispiel ist die zytoplasmatische Vererbung von Proteinen und RNAs durch das mütterliche Ei-Zytoplasma oder die Spermien. Es wird diskutiert, dass diese eine „frühembryonale Programmierung“ von Genomen epigenetisch beeinflussen und so zu einer langfristigen (möglicherweise auch vererbaren) Prägung von Genen zu führen. In bestimmten Kombinationen von Genomen (Allelen) und zytoplasmatischen Faktoren können solche Mechanismen auch zu einer unterschiedlich starken Merkmalsausprägung führen, die zum Beispiel in der Tier und Pflanzenzucht bei (reziproken) Hybridkreuzungen vorkommt (Youngson/Whitelaw, 2008).

Die oben diskutierten Aspekte verdeutlichen, dass epigenetische Phänomene eine große Bandbreite molekularer Funktionen und Auswirkungen für die Vererbung umfassen, die mit einer einzigen Definition nur schwer zu fassen sind. Weit gefasste molekulare Definitionen der Epigenetik bleiben oft unscharf, da sie notwendigerweise

⁸ www.kumc.edu/gec/gloss.html [02.10.2013].

⁹ www.fao.org/DOCREP/003/X3910E/X3910E08.htm [02.10.2013].

¹⁰ RNAi-Mechanismen stellen eine Form der Genregulation dar, bei der posttranskriptionell durch interferierende RNA-Moleküle gezielt die Translation (= Übersetzung einer mRNA in die codierte Proteinsequenz) unterbunden wird.

unklare Grenzbereiche nicht vererbbarer, temporärer Phänomene einschließen. Rein genetische Definition greifen dagegen häufig zu kurz, indem sie die Vererbbarkeit ohne Veränderung der Basensequenz voraussetzen und so zwingend einen großen spekulativen Spielraum für eine (oft nicht nachgewiesene) Beteiligung nicht-genetischer (i. e. Protein/RNA-basierter) Vererbungsformen zulassen. Es bleibt feststellen, dass die Nutzung der Begriffe „Epigenetik“ und „epigenetisch“ oft kontextuell sehr unterschiedliche Definitionen voraussetzt und die Begriffe zum Teil auch in der Fachliteratur nur sehr unscharf genutzt werden. Im Einzelfall ist die Zuordnung der epigenetischen Aspekte immer kritisch in Bezug auf den gewählten biologischen Kontext zu bewerten. Ein wichtiger Aspekt der Betrachtung ist dabei eine eindeutige Bezugnahme auf die zu untersuchenden molekularen Ursachen und ihre Messbarkeit. Die folgenden Kapitel sollen helfen, diesen Bezug klarer einzuordnen.

3.3 Formen epigenetischer Modifikationen und ihre Bedeutung für Biomedizin und Biotechnologie

Wie bereits in Kapitel 3.1 erwähnt, sind epigenetische Mechanismen, die in diesem Kapitel näher vorgestellt werden sollen, auf drei Ebenen zu verorten: Genomisch lokalisiert sind die Modifikationen der DNA und des Chromatins. Zum Teil entkoppelt vom Genom sind die in Zytoplasma oder Zellkern wirkenden Funktionen der nicht-codierenden RNAs. Den drei epigenetischen Ebenen liegt die Gemeinsamkeit zugrunde, dass sie als lokalisierbare beziehungsweise quantifizierbare molekulare Veränderungen die Genfunktion und Genregulation nachhaltig beeinflussen, jedoch in ihrer Wirkweise auch wieder umkehrbar sind.

3.3.1 DNA-Methylierung

Die DNA-Methylierung ist eine Form der postreplikativen Modifikation von DNA, die durch die Addition von Methylgruppen an Adenin- oder Cytosin-Basen charakterisiert ist. Methylierungen finden dabei nicht zufällig im Genom statt, sondern sind auf bestimmte Basenabfolgen innerhalb der DNA-Sequenz begrenzt. Im gesamten Tier- und Pflanzenreich gibt es ausschließlich die DNA-Methylierung von Cytosin zu 5-Methyl-Cytosin. In Bakterien und Archaeen gibt es darüber hinaus auch noch Adenin-(N6)-spezifische DNA-Methylierung (Casadesus/Low, 2013).

DNA-Methylierung in Bakterien wird fast ausnahmslos mit Restriktions-Modifikationsenzymen in Verbindung gebracht und oft allein auf ihre Schutzwirkung gegen eindringende Fremd-DNA reduziert. Die DNA-Adenin-Methylierung (= dam) hat in *Escherichia coli* und *Salmonella* jedoch eine breite regulatorische Bedeutung und steuert

Prozesse wie DNA-Replikation, DNA-Rekombination, DNA-Transposition und die Expression bestimmter Gene. Das Vorkommen „dam“-ähnlicher Systeme in vielen Bakterien lässt darauf schließen, dass analoge epigenetische Regulationsphänomene in vielen Bakterien vorkommen. Die Mechanismen epigenetischer Regulation in Bakterien werden gegenwärtig nur rudimentär erforscht. Hier liegt vermutlich ein großes biotechnologisches Potential brach, das helfen könnte, umweltbedingte, adaptive Mechanismen der Generegulation in Bakterien besser verstehen und kontrollieren zu können.

Wie bereits erwähnt, beschränkt sich DNA-Methylierung in höheren Eukaryoten (Pflanzen und Tiere) auf die Base Cytosin. DNA-Methylierung findet man mit wenigen individuellen Ausnahmen der klassischen Modellorganismen *Drosophila melanogaster* und *Caenorhabditis elegans* in nahezu allen multizellulären Organismen. DNA-Methylierung hat hier durchweg eine regulatorische Funktion. So findet man in sozialen Insekten (Bienen, Termiten, Ameisen) hochentwickelte DNA-Methylierungs- (und Histomodifikations-) Systeme zur differenzierten Steuerung der Genexpression. Morphologische Veränderungen der Reproduktion sowie erlerntes und angepasstes Verhalten gehen einher mit Veränderungen der DNA-Methylierung (Wang et al., 2006; Maleszka, 2008). In Bienen führen ernährungs- und hormonbedingte Differenzierungen von Königinnen und Arbeiterinnen zum Beispiel zu unterschiedlichen Methylierungsmustern. Auch die verschiedenen Verhaltens- und Funktionsanpassungen im Bienen- und Ameisenstaat (Flieger, Versorger, Verteidiger etc.) sind offensichtlich epigenetisch kontrolliert.

Eine bedeutende Rolle spielt DNA-Methylierung insbesondere in der Biologie und Genetik höherer Pflanzen (Henderson/Jacobsen, 2007). Hier gibt es eine Reihe von Beispielen vererbbarer, adaptiver epigenetischer Effekte, die auf DNA-Methylierung beruhen (Hirsch et al., 2012). Pflanzen weisen ein äußerst komplexes System der enzymatischen Kontrolle von DNA-Methylierung auf, das für sehr unterschiedliche biologische Antworten genutzt wird. Zudem wurden aktive DNA-Demethylierungssysteme erstmalig in Pflanzen entdeckt (Zheng et al., 2008). Interessanterweise scheinen analoge Mechanismen auch in Vertebraten (Zebrafisch, Xenopus), Säugern (Maus) und dem Menschen zu existieren. Diese Prozesse sind eng an DNA-Reparaturvorgänge gekoppelt (Gehring et al., 2009). Jüngste Erkenntnisse im Menschen und der Maus deuten an, dass das 5-Methyl-Cytosin durch Oxoglutarat-abhängige Oxigenasen in drei Oxidationsstufen zusätzlich modifiziert werden kann. Einige dieser höher oxidierten Varianten des methylierten Cytosins (5-Formyl-Cytosin und 5-Carboxy-Cytosin) sind Zwischenprodukte für die oben bereits erwähnte aktive Lösung epigenetischer Information. Eine Reihe neuer Befunde deuten zudem an, dass die Umgestaltung epigenetischer Muster

in frühen Keimzellen und in frühen Embryonalstadien über diese Oxidationszwischenprodukte erfolgt (Wossidlo et al., 2011; Seisenberger et al., 2013). Die Bedeutung oxidativer DNA-Methylierungsformen steht verstärkt im Vordergrund der Reproduktions-, der Krebs- und Stammzellforschung, da in allen drei Bereichen umfassende epigenetische Reprogrammierungen stattfinden. Jüngste Befunde zeigen zum Beispiel, dass die Wahl der Kulturbedingungen (i. e. der Nährmedien) starke Auswirkungen auf die epigenetische Stabilität von natürlichen und induzierten pluripotenten Stammzellen hat (Ficz et al., 2013; Habibi et al., 2013; Azad et al., 2013). Die exakte Bestimmung epigenetischer Zustände in Stammzellen wird in Zukunft ein integraler Bestandteil der Qualitätskontrolle für stammzellbasierte Therapien sein. In Krebszellen – vor allem in Leukämien – gibt es deutliche epigenetische und genetische Hinweise, dass Veränderungen im gesamtgenomischen Oxidationszustand eine Rolle für die Krebsentstehung spielen.

Die Umkehrbarkeit von DNA-Methylierungsveränderungen wird genutzt, um neue epigenetische Ansätze für die Krebstherapie zu entwickeln. Die generelle Idee dieser epigenetischen Therapieansätze ist es, eine allgemeine Lösung fehlerhafter epigenetischer Programme zu erreichen, um zum Beispiel Krebszellen ihre zelluläre Selbstkontrolle zurückzugeben oder ihre Erkennbarkeit für das Immunsystem wiederherzustellen. Hierfür werden Wirkstoffe, die die DNA-Methylierung oder die Histon-Acetylierung beeinflussen, eingesetzt. Eine Reihe solcher Wirksubstanzen sind für die klinische Anwendung, wie zum Beispiel für die Behandlung von Blutkrebs, zugelassen (Azad et al., 2013). Für die Therapie von soliden Tumoren sind solche therapeutischen Ansätze noch in der klinischen Erprobungsphase. Es wird zurzeit intensiv daran geforscht, die Variation in der Wirkung, die Effekte der Dosierung, Stabilität und Applikation genauer zu verstehen. Gleichzeitig werden intensiv weitere epigenetisch wirksame Substanzen entwickelt und in die klinische Prüfung und Anwendung gebracht. Open-Access-Forschungsprojekte wie das SGC (Structural Genomics Consortium) Oxford¹¹ sind in diesem Bereich außerordentlich erfolgreich. Vergleichbare Anstrengungen sind jedoch bislang in Deutschland noch sehr unterentwickelt. In Anbetracht der laut WHO in den kommenden Jahrzehnten erwarteten dramatisch ansteigenden Zahl von Krebskrankungen bieten epigenetische Therapien wichtige alternative Perspektiven für Prävention, Diagnostik und Therapie (Lübbert/Jones, 2014).

Neuere Erkenntnisse der Epigenomforschung zeigen, dass Veränderungen der DNA-Methylierung vermehrt im Zusammenspiel mit kleinen genetischen Variatio-

11 www.thesgc.org/about/key_achievements [21.05.2014].

nen (Basenaustausche, Insertionen, Deletionen)¹² auftreten. Die präzise Verortung epigenetischer Veränderungen bietet zusätzliche Informationen, um diese häufig vorkommenden genetischen Veränderungen qualitativ zu bewerten. Jüngste Ergebnisse zeigen, dass die große Anzahl von bislang unerklärbaren Suchergebnissen („hits“) in genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) durch die Nutzung epigenetischer Daten (DNA-Methylierung und Chromatin-Zugänglichkeit) vollkommen neu bewertet werden kann. Die Zusammenführung von genetischen und epigenetischen Daten wird daher in Zukunft sehr wichtige Beiträge leisten, um die Ursachen komplexer multifaktorieller Erkrankungen besser zu verstehen.

3.3.2 Histon-Modifikationen

Modifikationen von Histonproteinen spielen eine ubiquitäre Rolle in der epigenetischen Steuerung biologischer Prozesse (Kubicek et al., 2006). Modifiziert werden vornehmlich bestimmte Aminosäuren in den terminalen Regionen der Histone H3 und H4 sowie in geringerem Ausmaß der Histone H1, H2a und H2b. Insgesamt kennt man zurzeit 140 verschiedene Modifikationsvarianten. Es handelt sich vornehmlich um posttranslationalen Modifikationen von basischen und polaren Aminosäuren in Form von zum Beispiel Acetylierung, Methylierung, Phosphorylierung, Ubiquitinierung, SUMOylierung. Eine Übersicht zur Bedeutung der wichtigsten Modifikationen gibt Kouzarides (2007). Funktionell kann man Chromatin-öffnende und Chromatin-verschließende Modifikationen unterscheiden.

Histon-Modifikationen werden an Histonen im Kontext von Nukleosomen¹³ durch spezielle Enzyme etabliert. Die genaue Lokalisierung erfolgt dabei mithilfe weiterer Faktoren (z. B. Transkriptionsfaktoren), die die Enzyme an die „richtigen“ Positionen im Chromatin (Nukleosom) bringen. Histon-Modifikationen haben in einzelnen Zelltypen eine sehr spezifische Abfolge und Kombination entlang der Chromosomen und „codieren“ daher, welche Gene an- oder abgeschaltet sind. Für die Ausbildung dieser funktionellen Muster an Genen sind unter anderem die sogenannten Polycomb-Gruppen-Proteinkomplexe verantwortlich. Diese Komplexe etablieren Histon-Modifikationen präzise an regulatorischen Abschnitten des Genoms (Whitcomb et al., 2007). Ihre

¹² Mutationen können in zwei Gruppen unterschieden werden: punktuelle Veränderungen einzelner Basen an irgendeiner Stelle im Genom und Großmutationen, bei denen längere Sequenzabschnitte verändert werden, z. B. können DNA-Abschnitte verloren gehen (Deletionen) oder zusätzliche Basen in eine Gensequenz eingefügt werden (Insertionen).

¹³ Nukleosomen sind die grundsätzlichen Struktureinheiten des Chromatins im Zellkern. Ein Nukleosom besteht aus acht Histonproteinen (je zweimal H2a, H2b, H3 und H4), die DNA windet sich um diese Proteinkomplexe.

Gegenspieler sind die Histon-demodifizierenden Enzyme, die Modifikationen lokal wieder entfernen oder umwandeln. Wichtig für diese epigenetische Genkontrolle sind darüber hinaus Enzyme, die den Austausch (Exchange) und die Verschiebung von Histonen (Nucleosome Remodelling) in Zellen steuern. Gemeinsam mit den Histon-modifizierenden und demodifizierenden Enzymen sind sie unerlässlich für die dynamische Regulation von Transkription, Splicing, Replikation und Reparatur (Corpet/Almouzni, 2009; Varga-Weisz/Becker, 2006). Einmal gesetzt, werden Modifikationen – sowohl an Histonen wie an der DNA selbst – von weiteren Faktoren erkannt, gebunden und funktionell interpretiert (Taverna et al., 2007; Bannister/Kouzarides, 2004).

Die genaue Kontrolle von Histon-Modifikationen ist essenziell für eine geordnete Entwicklung. Im Verlauf der Entwicklung werden zellspezifische Muster von Histon-Modifikationen in differenzierten Zellen etabliert. Jeder Zelltyp hat analog zur oben beschriebenen DNA-Methylierung eine eigene „epigenomische Signatur“. In natürlichen und induzierten pluripotenten Stammzellen beobachtet man sehr spezifische Kombinationen von Histon-Modifikationen in genregulatorischen Bereichen. Diese spielen eine zentrale Rolle für den Erhalt der Stammzelleigenschaft (Pluripotenz) (Bernstein et al., 2006; Mikkelsen et al., 2007; Chi/Bernstein, 2009). Andere Markierungen erlangen erst im Verlauf der Differenzierung eine größere Bedeutung – hier sind vor allem einige heterochromatische Markierungen zu nennen.

Die genomweite Analyse von Histon-Modifikationen erfolgt über Chromatin-Immunpräzipitation (ChIP). Darunter versteht man eine Anreicherung mithilfe spezifischer gegen diese Modifikationen gerichteter Antikörper und einer anschließenden Hochdurchsatz-Sequenzierung der mit den Histon-Modifikationen verbundenen DNA. Die Histon-Modifikationen werden so entlang der DNA „kartiert“. Solche hochauflösende Karten zeigen, dass regulatorische Abschnitte, gencodierende Bereiche sowie intra- und intergene Abschnitte sich in ihren Histon-Modifikationsmustern klar unterscheiden. Man geht davon aus, dass die Kartierung von sieben bis acht Histon-Modifikationen ausreicht, um das Epigenom funktionell grob zu erfassen. Diese Karten dienen zusammen mit DNA-Methylierungskarten und Genexpressionsdaten als Orientierungshilfe, um gen- und zellspezifische Informationen in gesunden und erkrankten Zellen zu erhalten (Karnik/Meissner, 2013). Spezielle Epigenom-Browser ermöglichen es, diese komplexen Datensätze zu visualisieren und für Recherchen zugänglich zu machen.¹⁴ Es gibt mittlerweile unzählige Beispiele, wie solche Daten zu einer neuen funktionellen Interpretation molekularer Ursachen von Erkrankungen beitragen können. Die ChIP-Kartierung

¹⁴ Vgl. z. B. <http://epigenomegateway.wustl.edu> 21.05.2014] oder www.broadinstitute.org/igv/home [21.05.2014].

von Histon-Modifikationen ist eine zentrale Technologie für die funktionelle Genomforschung. Essenziell für die Reproduzierbarkeit der Daten ist dabei die Etablierung von höchstmöglichen Qualitätsstandards. Internationale Initiativen wie IHEC (International Human Epigenome Consortium) entwickeln hierzu Protokolle und Richtlinien.¹⁵

Histon-Modifikationen kommen in allen eukaryotischen Organismen vor. Die Enzyme, die Histon-Modifikationen setzen, löschen, erkennen und interpretieren, sind vielgestaltig und zum Teil an den Organismus anpasst. Es deutet einiges darauf hin, dass Histon-Modifikationen und die Modifikationsmuster nicht über alle Spezies hinweg eine ubiquitäre Chromatinsprache darstellen und in verschiedenen Organismen in unterschiedlichen Dialektlen erscheinen. Darüber hinaus sind die molekularen Abhängigkeiten und Interaktionen zwischen den epigenetischen Ebenen der Histon- und DNA-Modifikationen von Organismus zu Organismus unterschiedlich, und ganze Ebenen wie die DNA-Methylierung können in einigen Organismen wie *C.elegans* komplett abwesend sein.

Es ist noch unklar, wie Histon-Modifikationen stabil etabliert und über Zellteilungen hinweg vererbt werden. Es wird daher notwendig sein, hochsensitive kontrollierte Methoden zur Analyse komplexer Histon-Modifikationsmuster in kleinsten Zellmengen zu erarbeiten. Da Histon-Modifikationen im Chromosom nur durch Antikörper-Bindung (ChIP) zu identifizieren sind, ist zudem die Generierung qualitativ hochwertiger und spezifischer Antikörper notwendig. Benötigt werden ebenfalls neue Wirkstoffe zur Modulation und Inhibition von Histon-modifizierenden Enzymen.

3.3.3 Epigenetik und „nicht-codierende“ RNAs

Ein prominentes Beispiel für epigenetische Kontrollmechanismen ist die transkriptionelle und post-transkriptionelle Stillegung von Genen/Transkripten durch kleine regulatorische RNAs. Diese epigenetisch-regulatorischen Bedeutungen kleiner RNAs wurden ursprünglich in Pflanzen entdeckt. Die später folgenden unzähligen Entdeckungen RNA-vermittelter epigenetischer Regulationsphänomene in nahezu allen Organismen zeigen, dass die funktionelle RNA-Forschung eng mit der Epigenetik verknüpft ist. Die vergangenen Jahre haben deutlich gemacht, dass vor allem kleine RNAs und lange nicht-codierende RNAs eine bedeutende Rolle in der Etablierung beziehungsweise Interpretation epigenetischer Markierungen spielen. Kleine RNAs wie si-, casi-, pi- und miRNAs sind über RNA-Interferenzmechanismen oft eng mit epigenetischer Kontrolle verwoben.

¹⁵ <http://ihec-epigenomes.org/research/reference-epigenome-standards/> [21.05.2014].

Es ist seit Längerem bekannt, dass es in vielen Modellorganismen (Hefe, *Drosophila*, *C.elegans*, Maus, *Arabidopsis*) ein enges Wechselspiel zwischen strukturellen und katalytischen RNAs und epigenetischen Modifikationen gibt. Die Bedeutung kleiner RNAs im Zusammenhang mit Expressionskontrolle und Chromatinstruktur wurde ursprünglich vor allem in Pflanzen identifiziert. Bahnbrechende Konzepte zur Entstehung kleiner RNAs und deren Wirkweise stammen aus der Pflanzen-Epigenetik (Baulcombe, 2004).

Die Expression kleiner RNAs selbst wird oft sehr zellspezifisch reguliert und ist über epigenetische Modifikationen, zum Beispiel über Promotor-Methylierung oder Chromatin-Modifikationen kontrolliert. Neben ihrer Wirkung auf die Translation und Stabilität von mRNAs spielen kleine RNAs eine wichtige Rolle, um die Verpackung von Chromatin in Heterochromatin zu steuern, indem sie Histon-modifizierende- und DNA-modifizierende Enzyme an bestimmten Zielregionen wie den Zentromeren und Telomeren sowie an transposable Elementen heranführen. Diese Funktion wird vor allem von speziellen Klassen kleiner (si, casi, pi) RNAs übernommen. Im Menschen beobachtet man ein enges Wechselspiel zwischen den kleinen dsRNAs und der Genregulation in der epigenetisch (durch DNA-Methylierung und Histon-Modifikation) gesteuerten Promotor-Kontrolle der ribosomalen Gencluster sowie der Markierung von Imprinting-Regionen. So sind piRNAs von großer Bedeutung für die epigenetische Steuerung der Keimzellentwicklung. Sie sind essenziell für die epigenetische Stilllegung von transposablen Elementen (springende Genen) in den reifenden Keimzellen. Neben den kleinen RNAs spielen lange nicht-codierende RNAs (lincRNAs), wie XIST oder AIR und HOTAIR ebenfalls eine bedeutsame Rolle für die epigenetische Kontrolle von Genaktivität. So rekrutiert die lincRNA XIST die Stilllegung von Genen auf dem X-Chromosom (Gen-Dosiskompensation) im Menschen (Clerc/Avner, 2006) und reguliert dabei die stabile nachhaltige Ausbildung bestimmter Histon- und DNA-Methylierungsveränderungen.

In Krebszellen findet man wiederholt eine fehlerhafte epigenetische Reaktivierung von miRNA-Wirtstranskripten. Es wird vermutet, dass als Folge die unkontrollierte Expression von miRNAs eine Fehlsteuerung von miRNA-Ziel-Genen in Krebszellen zur Folge hat. In Pflanzen aber auch in Einzelleren (*Paramecium*) sind die direkten Zusammenhänge zwischen kleinen RNAs und epigenetischer Genregulationen bislang am klarsten gezeigt und dokumentiert. Es gibt hier vielfältige funktionelle Zusammenhänge die von der Gen-Kontrolle im Verlauf der Entwicklung bis hin zur Abwehr von Viren (Stilllegung) reicht.

Die Bedeutung kleiner und langer nicht-codierender RNAs für die Steuerung epigenetischer Prozesse im Menschen kann zurzeit noch nicht vollständig abgeschätzt werden. Zum einen kommen diese RNAs in einer noch nicht ganz verstandenen Vielfalt vor, zum anderen sind ihre Interaktionen mit den anderen epigenetischen Kontrolle-

benen sehr vielfältig. So zeigen neueste Befunde, dass ein bislang relativ unbekannter Typ langer zirkulärer RNAs (circRNAs) wichtig ist um die Funktion der kleinen RNAs zu modulieren (circRNAs dienen u. a. als miRNA „Speicher“). Ausgehend von Effekten, die man in verschiedensten Modellorganismen beobachtet, ist allerdings anzunehmen, dass es auch beim Menschen eine enge Beziehung zwischen kleinen strukturell und enzymatisch wirkenden RNAs und epigenetischer Steuerung der Genomfunktionen gibt. Es wird daher von ganz fundamentalem Interesse sein, die Forschung gerade in diesen sich aufeinander zu bewegenden Bereichen zu vernetzen und intensiv zu fördern.

Ein ganz aktuelles neues Kapitel epigenetischer Steuerung über RNAs betrifft ihre Modifizierbarkeit. Hierzu hat die DFG gerade ein neues Schwerpunktprogramm eingerichtet.¹⁶

3.4 Epigenomforschung

Die Epigenomforschung hat das Ziel, die verschiedenen Ebenen der epigenetischen Kontrolle gemeinsam zu lesen, zu verorten und zu interpretieren. Im Verlauf der Entwicklung und Differenzierung erlangt jeder Zelltyp ein charakteristisches epigenetisches Programm. Dies bezeichnet man als Epigenom (Bernstein et al., 2010). Vergleichende Studien zeigen, dass die Epigenome einer Zelle direkt mit der transkriptionellen Aktivität assoziierter Gene korrelieren (ENCODE Project Consortium et al., 2012). Für die funktionelle Interpretation von Epigenomen liefert die gemeinsame Betrachtung von DNA-Methylierungsmustern, Histon-Modifikationen und RNA-Expression einen wichtigen Beitrag. DNA-Methylierung ist dabei am einfachsten auszulesen. Sie kann genomweit mithilfe von Hochdurchsatz-Technologien relativ einfach und zuverlässig auch aus kleineren Zellmengen und eingefrorenem Material oder sogar indirekt in sehr alter DNA „nachträglich“ ausgelesen werden – wie jüngst am Beispiel der Neanderthaler-DNA gezeigt wurde (Gokhman et al., 2014). In den vergangenen Jahren wurden umfassende Programme gestartet, um tiefe Einblicke in die epigenetischen Grundmuster gesunder Zellen zu erhalten, die einen neuen Blick auf das Grundverständnis zellulärer Regulation ermöglichen.

Gleichzeitig haben im Bereich der Krankheitsforschung vergleichende epigenomische Analysen sehr stark zugenommen. Sie bieten tiefe Einblicke in epigenetische Veränderungen von erkrankten Zellen, Geweben oder Organen. Beispielhaft sei hier auf eine systematische vergleichende Analyse von 30 Krebsarten verwiesen, in der umfang-

¹⁶ SPP 1738: Emerging Roles of Non-coding RNAs in Nervous System Development, Plasticity and Disease (www.dfg.de/foerderung/info_wissenschaft/archiv/2013/info_wissenschaft_13_22/index.html [10.07.2014]).

reiche, krebsspezifische Veränderungen festgestellt wurden (Weisenberger, 2014) und Krebsunterarten durch epigenetische Vergleiche besser klassifizierbar sind (Hovestadt et al., 2014). Die Ursachen sehr umfassender epigenetischen Veränderungen in Krebszellen in Form von DNA-Methylierung, Chromatin-Modifikationen und der Expression kleiner RNAs sind mechanistisch noch nicht sehr gut verstanden. Aufgrund der Epigenomanalysen von Krebszellen geht man zunehmend davon aus, dass die früher als rein genetisch betrachtete Krankheit Krebs auch eine starke epigenetische Komponente hat. Es mehren sich die Hinweise, dass zudem in vielen Krebsarten Mutationen in epigenetischen Schlüssel-Enzymen auftreten und mitverantwortlich (und nicht nur die Konsequenz) für die umfassenden Genexpressions-Veränderungen von Tumorzellen sind. Diese epigenetischen Beobachtungen verändern das Verständnis der Tumorbiologie grundlegend. Auch wenn die genauen molekularen Ursachen epigenetischer Veränderungen in Krebs noch nicht abschließend geklärt sind, ist schon heute festzustellen, dass die differenzielle DNA-Methylierungsdiagnostik bereits eine zentrale Rolle in der Tumorphysiologie und für die Tumorbehandlung spielen wird. Erste blutbasierte Tests für eine Krebsfrüherkennung sind bereits auf dem Markt oder befinden sich im Prozess der klinischen Zulassung.¹⁷

3.5 Konzepte transgenerationaler epigenetischer Vererbung

Wie in Abschnitt 3.1. dargestellt, ist ein Grundcharakteristikum der Epigenetik die Vererbbarkeit über mitotische und meiotische Teilungen hinweg. Im Gegensatz zu echten Mutationen sind solche Modifikationen („Epimutationen“) aber revertierbar und können gelöscht werden. Während die Vererbbarkeit epigenetischer Mechanismen über Mitosen hinweg zweifelsfrei in allen Organismen zu beobachten ist, sind meiotische – das heißt über haploide Keimzellen stabil über Generationen vererbte – epigenetische Mechanismen nicht die Regel. Dieser im Menschen eher seltene Aspekt der Vererbbarkeit wird aber immer häufiger bemüht, um neue Konzepte menschlicher Umweltanpassung zu entwickeln. So werden in der Evolutions- und Systembiologie epigenetische Konzepte neuerdings verstärkt herangezogen, um einem Neolamarckismus im Sinne adaptiver epigenetischer „Mutationen“ das Wort zu reden.

Auch in einigen Bereichen der Medizin, Psychologie und Soziobiologie finden Ideen metastabiler transgenerationaler epigenetischer Vererbung – ausgelöst durch Umweltfaktoren – besondere Beachtung und werden als Beispiele für die Beeinflussbarkeit des Genoms durch die Umwelt beziehungsweise als Ersatz für fehlende genetische Erklä-

¹⁷ Siehe z. B. www.epigenomics.com/en/news-investors.html [28.04.2014].

rungen in Erbgängen diskutiert. Im Menschen gibt es – mit Ausnahme des Genomic Imprinting – keinen Beweis für meiotisch vererbbar epigenetische Effekte (Youngson/Whitelaw, 2008). Sämtliche Beobachtungen und Berichte transgenerationaler Effekte beruhen zumeist auf (vermeintlich epigenetischen) Interpretationen empirischer Erhebungen (Krankheitsstatistiken) und sind mit Zurückhaltung zu betrachten. Für das Fehlen meiotischer Vererbbarkeit ist vermutlich die extensive epigenetische Reprogrammierung in der Keimbahn beziehungsweise nach der Fertilisation (in der frühen Embryogenese) ausschlaggebend. Stochastisch auftretende epigenetische Veränderungen, die durchaus ursächlich für Erkrankungen sind (z. B. beim Imprinting Syndrome), sind als Beispiele transgenerationaler Effekte nicht wirklich heranziehbar. Die häufig diskutierten Beispiele transgenerationaler Effekte im Bereich der familiären Krebsentstehung, Spermatogenese oder die im Tiermodell beobachtete ernährungsbedingte (Folsäure) Veränderung der Fellfarbe in Agouti-Mäusen zeigen bei genauer Betrachtung, dass hier epigenetische Phänomene gekoppelt an genetische Veränderungen auftreten (Whitelaw/Whitelaw, 2006). Unbestreitbar ist dagegen allerdings die Tatsache, dass eine frühe Prägung der (ererbten) elterlichen Genome durch das maternale Ei-Zytoplasma einen Einfluss auf die individuelle epigenetische Ausprägung des Genotyps haben kann – hierzu gibt es eine Reihe von Befunden. Es mehren sich zurzeit die Hinweise, dass die Vererbung kleiner RNAs über das Eizellplasma einen nachhaltigen Einfluss auf die Genregulation ausüben könnte.

Im Hinblick auf transgenerationale epigenetische Effekte ist die Situation in Pflanzen klarer. Epigenetische Vererbungseffekte über Generationen hinweg gelten hier als gesichert und molekular nachgewiesen (Henderson/Jacobsen, 2007). Anders als in Tieren kommt es in Pflanzen zu keiner vergleichbaren Reprogrammierung der Epigenome in den Keimzellen – das heißt, hier können epigenetische Muster über Generationen hinweg erhalten bleiben. Es gibt in der Tat viele Beispiele vererbbarer epigenetischer Effekte in Pflanzen. Carl von Linné beschrieb bereits vor über 250 Jahren eine Art von Löwenmälchen (veränderte Blütenform), die sich letztendlich nur durch eine Epimutation vom nächstverwandten Löwenmälchen unterscheidet (Cubas et al., 1999).

3.6 Entwicklung und gegenwärtiger Stand epigenetischer Forschung

Die Epigenetik hat seit einiger Zeit die Ebene einer vornehmlich modellorientierten Grundlagenforschung verlassen und Einzug in die angewandte Biomedizin erfahren. Dies gilt insbesondere für die funktionelle Epigenomforschung am Menschen, die es erlaubt, neue krankheitsassoziierte Biomarker zu identifizieren. Einige der daraus

resultierenden epigenetischen Diagnostik- und Therapieansätze sind bereits heute in der klinischen Praxis etabliert. Dieser Bereich wird in Zukunft schnell wachsen und einen bedeutsamen Anteil an einer zell- und personenorientierten Medizin bekommen. In der roten Biotechnologie gewinnen epigenetische Technologien zunehmend an Bedeutung für die Entwicklung von neuen Biomarkern und spielen eine wichtige Rolle für die Entdeckung und Entwicklung neuer Wirkstoffklassen. Direkte oder indirekte epigenetische Manipulationen werden zudem für die Gewinnung von Stammzellen eingesetzt, und epigenomisches Monitoring wird in Zukunft voraussichtlich ein wichtiges Qualitätskriterium von Stammzellen und deren Differenzierungsprodukten sein. RNAi-vermittelte epigenetische Methoden werden in der Fisch- und Garnelenzucht eingesetzt. In der grünen Biotechnologie sind Fragen der ökologischen Anpassung von Pflanzen (Adaption an Umweltveränderungen), der epigenetisch beeinflussten Stabilität von Merkmalen und die Modulation nutzungsrelevanter Phänotypen von großer Bedeutung. Die Aufzählung verdeutlicht, dass die epigenetische Forschung in einigen Aspekten eine Anwendungsorientierung erreicht hat – sie wird aber notwendigerweise noch eine längere Zeit eng mit der Grundlagenforschung verzahnt bleiben. Die Fortschritte im Bereich biomedizinischer Diagnostik und Therapie sind vielversprechend. Risikofreudige, kreative und technisch innovative Ideen im Bereich der Epigenetik sollten gefördert werden, zum Beispiel im Bereich einer personen- und zellorientierten klinischen Diagnostik. In der Reproduktionsmedizin und der modernen Pflanzenzüchtung werden Verfahren zum epigenetischen Monitoring und Screening perspektivisch an Bedeutung gewinnen.

In vielen weiteren Disziplinen, wie zum Beispiel der Gesundheitsprävention, den Neurowissenschaften und der Psychologie, den Sozialwissenschaften und der medizinischen Ethik, wird der konzeptionelle Beitrag epigenetischer Mechanismen lebhaft diskutiert. Hier steht der Diskurs allerdings oft noch in den Anfängen – nicht zuletzt auch, weil die Zusammenhänge von Ursache und Wirkung wissenschaftlich häufig noch unsicher sind. Die in diesen Grenzbereichen angewandten Technologien sind häufig (noch) sehr ungenau, die beobachteten molekularen Veränderungen sind sehr klein und daher nur bedingt biologisch zu interpretieren. Es bedarf technisch gut kontrollierter umfassender Studien, um diese Informationslücke zukünftig zu schließen. Dies sollte im Rahmen großer interdisziplinärer epidemiologischer Studien wie der nationalen Kohorte erfolgen.

3.7 Epigenetische Forschungsprogramme

In Deutschland wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Jahr 2001 die weltweit ersten Förderprogramme zu Themen der Epigenetik ins Leben gerufen: SPP1129 Epigenetics¹⁸ und die Transregio-Forschergruppe TR5 (Chromatin)¹⁹. Beide Initiativen waren sehr erfolgreich und wegweisend für die Sichtbarkeit epigenetischer Forschung in Deutschland und wurden auch im Ausland als Modell übernommen. Sie waren zudem der Kristallisierungspunkt für weitere Initiativen mit anderen verwandten Themenschwerpunkten, wie zum Beispiel der SPP1356 „Pluripotenz & Reprogrammierung“ im Bereich Stammzellforschung sowie einer Forschergruppe zur DNA-Methylierung. Eine Reihe von BMBF-Förderungen wie auch der deutsche Programmbeitrag zum „International Cancer Genome Consortium“ (ICGC)²⁰ beinhalten umfassende epigenetische Aspekte. In jüngster Zeit wurden zwei koordinierte DFG-Programme mit epigenetischen Themen in Freiburg (Uni Freiburg) und in München (LMU) eingerichtet.²¹ Das BMBF fördert den deutschen Beitrag zum International Human Epigenome Consortium (IHEC)²² mit dem fünfjährigen Deutschen Epigenom-Programm (DEEP).²³

Auf europäischer Ebene folgte auf das FP6 Network of Excellence „The Epigenome“ (2003-2009),²⁴ das systembiologisch orientierte Programm EPIGENESYS mit circa 40 festen und 80 assoziierten europäischen Mitgliedern. Weitere projektbezogene EU-Förderungen gab es zudem für das erste „human epigenome project“ (HEP)²⁵. Seit 2011 wird in dessen Nachfolge „BLUEPRINT“²⁶ als Beitrag für IHEC mit dem Ziel gefördert, die Epigenome aller primären menschlichen Blutzellen zu entziffern. In Frankreich und dem Vereinigten Königreich gab es in den vergangenen Jahren eine Reihe von kleineren Forschungsprogrammen wie zum Beispiel das BBSRC Programm (INTEP) zu Epigenetik und Biotechnologie (2003-2007).

In den USA und Kanada wurde seit 2003 im Rahmen des ENCODE Programms des National Institutes of Health (NIH) epigenetische Forschungen unterstützt. Seit 2008 gibt es mit der Epigenetics ROADMAP eine große neue Initiative des NIH zu Fragen der Epigenomik in der Krankheitsforschung (Volumen circa 200 Millionen US-Dollar). Kanada fördert im Rahmen von IHEC das Epigenome Platform Program (EPP) in dem meh-

¹⁸ <http://epigenetics.uni-saarland.de/de/spp1129/> [02.10.2013].

¹⁹ www.transregio5.uni-muenchen.de/index.html [02.10.2013].

²⁰ [https://icgc.org/](http://icgc.org/) [01.07.2014].

²¹ SFB 992, SPP 1463.

²² <http://ihec-epigenomes.org/> [28.08.2013].

²³ www.deutsches-epigenom-programm.de/ [01.07.2014].

²⁴ www.epigenome-noe.net/ [02.10.2013].

²⁵ www.epigenome.org [02.10.2013].

²⁶ www.blueprint-epigenome.eu [01.07.2014].

rere Initiativen vereint sind. Auch im asiatischen Raum, in Japan und Korea, wurden epigenetische Programme initiiert einschließlich größerer Epigenom-Programme wie CREST in Japan.²⁷

Die Vernetzung epigenetischer Forschung ist auf nationaler Ebene sehr gut erfolgt, und es wurden erste nachhaltige Strukturen geschaffen. So wurde das MPI für Immunologie und Epigenetik in Freiburg²⁸ geschaffen sowie das Institut für molekulare Biologie IMB in Mainz,²⁹ ein Exzellenzzentrum mit Förderung durch die Boehringer Ingelheim Stiftung mit den Schwerpunkten Entwicklungsbioologie, Epigenetik und DNA-Reparatur. Es bedarf jedoch weiterer großer Anstrengungen vor allem im Bereich interdisziplinärer Forschungsverbünde, um die deutsche Epigenetik-Forschung nachhaltig konkurrenzfähig zu halten. Mit der Einrichtung des deutschen Epigenom-Programms DEEP (2012–2017, 20 Millionen Euro) und zweier neuer Sonderforschungsbe-reiche SFBs zu epigenetischen Themen sowie umfassender deutscher Beteiligung an dem Europäischen Programm BLUEPRINT und dem weltweit operierenden ICGC Programm sind gute Grundlagen für die nahe Zukunft geschaffen worden. Insbesondere im Bereich der epigenetischen Bioinformatik gibt es in Deutschland eine Reihe weltweit führender Gruppen – die Vernetzung ist allerdings noch sehr gering. Hier besteht ein großer Nachholbedarf.

3.8 Epigenetik und Biotechnologie

Epigenetische Mechanismen, sowohl DNA-Methylierung als auch Chromatin-Modifikationen, sind innerhalb nur eines Jahrzehnts zu einem integralen Bestandteil molekularer und genetischer Analysen geworden.³⁰ International ist eine Vielzahl biotechnologischer Firmen aus diesem Forschungsgebiet erwachsen, vornehmlich mit einem Fokus auf diagnostische und therapeutische Produkte. Es ist mittlerweile unzweifelhaft zu erkennen, dass eine epigenetisch ausgerichtete Medizin und biotechnische Produkte eine zunehmende Rolle im Bereich der biomedizinischen Diagnostik und klinischen Therapie (vor allem bei Krebs) spielen. Jedoch ist zu beobachten, dass die angewandte

²⁷ www.jst.go.jp/kisoken/crest/en/index.html [03.07.2014].

²⁸ www.ie-freiburg.mpg.de/de [03.07.2014].

²⁹ www.imb-mainz.de/de/home/ [03.07.2014].

³⁰ Bereits der Bericht der Genius GmbH im Auftrag des BMBF aus dem Jahr 2007 stellte die Bedeutung der Epigenetik für die Biotechnologie heraus (vgl. www.bionity.com/de/news/70917/epigenomik-in-deutschland-chancen-fuer-biotechnologie-und-medizin.html [03.07.2014]). Ebenfalls beschrieb der Foresight-Prozess im Auftrag des BMBF 2009 die Epigenetik und Epigenomik als wichtiges Zukunfts-thema für die Lebenswissenschaften und Biotechnologie (<http://wiki.iao.fraunhofer.de/images/studien/foresight-prozess-im-auftrag-des-bmbf.pdf> [03.07.2014]).

produktorientierte epigenetische Forschung sich bislang national nur wenig im Vergleich zum internationalen Raum weiterentwickelt hat. Zudem gibt es bisher kaum Ansätze für eine einschlägige institutionelle Förderung angewandter Forschung, zum Beispiel durch die Helmholtz Gemeinschaft oder die Fraunhofer-Gesellschaft.

3.9 Fazit

Dem Themengebiet Epigenetik ist im „Dritten Gentechnologiebericht“ erstmalig ein eigenständiges Kapitel gewidmet, was ein Ausdruck seiner stetig wachsenden Bedeutung ist: Über die letzten 15 Jahre hat sich die Epigenetik weltweit zu einem integralen Bestandteil biomolekularer Forschung allgemein und der Biomedizin im Besonderen entwickelt.

Das Fachgebiet wird durchaus unterschiedlich definiert: Stehen bei einigen Ansätzen streng „vererbbar“ Modifikationen an DNA und Chromatin im Vordergrund der Betrachtung, wird der Begriff Epigenetik in weiterer Auslegung zuweilen auch zu einem diffusen Sammelbecken für alle nicht-genetischen Mechanismen. Letztendlich lässt sich die gegenwärtige Bandbreite epigenetischer Phänomene mit einer einzigen Definition nur schwer fassen. Im Einzelfall ist die Zuordnung und Interpretation der epigenetischen Aspekte immer kritisch in Bezug auf den gewählten biologischen Kontext und die zur Verfügung stehende Datengrundlage (qualitativ wie quantitativ) zu bewerten.

Indes ist mittlerweile unstrittig, dass nahezu alle zellulären Entwicklungs- und Differenzierungsvorgänge in höheren Organismen sowie viele pathogene Vorgänge eng an epigenetische Mechanismen gekoppelt sind. Die Epigenetik leistet daher nicht nur einen großen Beitrag zum grundsätzlichen Verständnis biologischer Prozesse, sondern ist von praktischer Bedeutung für viele Bereiche der Biomedizin, der Biotechnologie sowie der Nutztier- und Pflanzenzucht. Die Zusammenführung von genetischen und epigenetischen Daten wird in Zukunft sehr wichtige Beiträge leisten, um die molekularen Ursachen von Erkrankungen – vielleicht auch gerade von komplexen multifaktoriellen Erkrankungen – besser zu verstehen. Zusammengefasst sind folgende Forschungsspekte von großer biomedizinischer und biotechnologischer Bedeutung:

- Wie werden epigenetische Muster etabliert und stabil über Zellteilungen hinweg beibehalten? Wie werden sie gelöscht beziehungsweise umgestaltet? Welche exogenen Faktoren oder Substanzen spielen hier eine Rolle?
- Wo und wann kommt es in pathologischen Prozessen zu zufälligen und gerichteten Veränderungen von epigenetischen Modifikationen an DNA und Chromatin? Welche enzymatischen Wege müssen beeinflusst werden, um diese Prozesse umzukehren?
- Welche Beziehung gibt es zwischen DNA-Sequenz und DNA-Methylierung? Welchen Beitrag leistet die DNA-Methylierung für eine nicht-genetische (= transgenerationale) Vererbung?

Auch für die Stammzellforschung und die Reproduktionsmedizin ist ein Verständnis der zugrunde liegenden epigenetischen Muster unerlässlich, und ein epigenetisches Monitoring wird zukünftig voraussichtlich ein wichtiges Qualitätskriterium von Stammzellen und deren Differenzierungsprodukten sein:

- Die Nutzbarkeit epigenetischer Therapieansätze und eine effizientere Gewinnung induzierter pluripotenter Stammzellen sollte getestet werden.
- Es müssen kontrollierte Methoden entwickelt werden für eine epigenetische Qualitätskontrolle von Stammzellen.
- Ein sehr wichtiges Gebiet mit einer Reihe neuer Erkenntnisse ist die epigenetische Kontrolle der Reprogrammierung und Programmierung von Keimzellen, der Verlauf der Keimzellbildung sowie die Kontrolle meiotischer Prozesse.

Die Epigenetik hat mittlerweile die Ebene der Grundlagenforschung verlassen und in einer Reihe von Bereichen Anwendungsorientierung erreicht. Das gilt vor allem für die Biomedizin, wo epigenetische Diagnostik- und Therapieansätze bereits heute in der klinischen Praxis etabliert sind. International ist bereits eine Vielzahl biotechnologischer Firmen aus diesem Forschungsgebiet erwachsen, und zukünftig wird die Bedeutung der Disziplin für die zell- und personenorientierte Medizin weiter zunehmen, vor allem durch die Entwicklung neuartiger Biomarker und Wirkstoffgruppen. Gerade im Bereich der praxisorientierten epigenetischen Forschung besteht Nachholbedarf für Deutschland, um international konkurrenzfähig zu werden:

- Generell fehlt eine interdisziplinäre Ausbildung mit epigenetischen Schwerpunkten an deutschen Hochschulen.
- Notwendig ist zudem eine stärkere Vernetzung der epigenetischen Grundlagenforschung mit angewandter Forschung durch zum Beispiel Aufnahme der Thematik in die Agenda von Helmholtz- oder Fraunhofer-Instituten.

- Wünschenswert ist ebenfalls der Ausbau wirkstofforientierter epigenetischer Forschung, zum Beispiel durch Förderung von öffentlich-privaten Partnerschaften (Public Private Partnerships).
- Die Erforschung epigenetischer Mechanismen in (pathogenen) Bakterien und ihre Bedeutung für die Infektionsbiologie sollte als Förderthema stärker in den Vordergrund rücken.
- Der Bereich der Computational Epigenetics würde von stärkerer Vernetzung und dem Ausbau eigener Zentren profitieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass solide erfasste und bewertete epigenetische Daten große Potenziale für die personalisierte und krankheitsdifferenzierende Diagnose und Behandlung von Erkrankungen bergen und zukünftig in die Gesundheitsversorgung und -vorsorge in Deutschland einfließen werden. In der Konsequenz muss der Umgang mit epigenetischen Daten dabei einen wesentlichen Aspekt des wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Diskurses darstellen. Es wird dabei auch um Fragen gehen, inwieweit sich unsere individuelle Lebensgestaltung auf epigenetische Phänomene und damit auf die Gesundheit und unser Wohlergehen auswirkt, sowie um die Frage, in welchem Maß es eine epigenetische Verantwortung des Individuums für die Gestaltung der Lebensumstände nachfolgender Generationen gibt. Die Epigenetik sollte daher nicht nur einen festen Platz in der medizinphilosophischen Betrachtung des Menschen und der Evolutionstheorie bekommen, sondern zukünftig stärker im Diskurs um soziale und ethische Fragen für Mensch und Natur aufgegriffen werden.

3.10 Problemfelder und Indikatoren im Bereich der Epigenetik

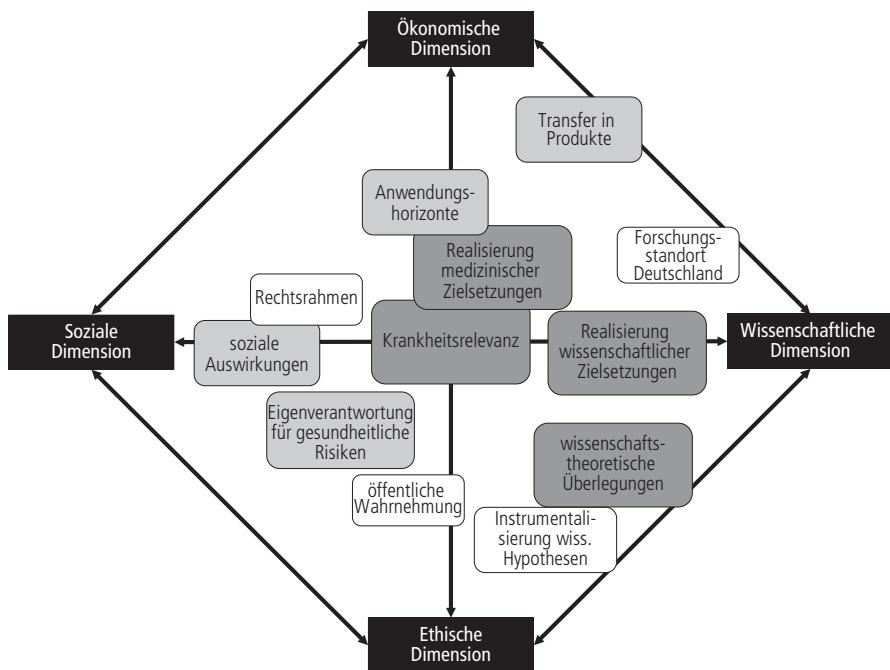
3.10.1 Einführung und Übersicht

Um die komplexen Diskussionsstränge in der öffentlichen Debatte rund um die Epigenetikforschung sichtbar und mittels belastbarer Indikatoren auch quantitativ messbar zu machen, erfolgte analog der in Kapitel 2 beschriebenen Methodik die Erhebung

eines Text-Korpus³¹: Die recherchierten Texte wurden inhaltsanalytisch ausgewertet, verschlagwortet und zu Problemfeldern zusammengefasst. Abbildung 1 zeigt die so eruierten Problemfelder sowie deren quantitative Gewichtung in den untersuchten Texten innerhalb der gesetzten vier Leitdimensionen des Gentechnologieberichts. Die Abbildung illustriert dabei die Komplexität und Vernetzung der verschiedenen Diskussionsstränge, auch wenn die Darstellung immer eine Momentaufnahme bleiben muss, da Themen- und Anwendungsfelder für die Epigenetik und Epigenomik – wie im Kapitel vorangehend dargelegt – gegenwärtig von großer Dynamik geprägt sind.

Für den Themenbereich Epigenetik sind erstmalig Problemfelder aus der öffentlichen Debatte generiert worden. Die *Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen* sowie die *Krankheitsrelevanz* und die *Realisierung medizinischer Zielsetzungen* Problemfelder stehen dabei im Vordergrund: Epigenetische Regulation erlaubt ein grundsätzlich neues Verständnis biologischer Entwicklungsprozesse und innovative Ansätze für Diagnose und Therapie von Krankheiten. Es werden dabei vor allem individuelle Gesundheitsrisiken im Zusammenhang mit Umwelteinflüssen und Lebensstil und daraus abgeleitete präventive Maßnahmen betont, was auch die Problemfelder *Eigenverantwortung für gesundheitliche Risiken* und *soziale Auswirkungen* berührt. Entsprechend wird im Zusammenhang mit der Epigenetik oft ein Paradigmenwechsel in der Genetik ausgerufen, der in den Genen nicht mehr unser „Schicksal“ sieht mit weiterer Konsequenz für unser Verständnis von Evolution, was im Problemfeld *wissenschaftstheoretische Überlegungen* zusammengeführt wurde. Mit Blick auf den Fachdiskurs ist vor allem der Fokus der populären Medien auf die Vererbung von erworbenen epigenetischen Veränderungen auffällig, der gegenwärtig das Individuum nicht nur für seine eigene Gesundheit, sondern auch für die seiner zukünftigen Kinder in die Pflicht nehmen will.

³¹ Für die Printmedien (a) wurde für den Zeitraum vom 01.6.2011 bis 31.05.2012 eine Volltextsuche (Stichwort: „Epigenetik“) in den Leitmedien SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, FRANKFURTER ALLGEMEINE ZEITUNG, DER SPIEGEL sowie DIE ZEIT durchgeführt. Für die Internetrecherche (b) wurde am 04.06.2012 via der Suchmaschine Google eine Suche nach dem Stichwort „Epigenetik“ durchgeführt; berücksichtigt wurden die ersten zehn Treffer. Mögliche Stellungnahmen (c) wurden ebenfalls online via Stichwortsuche („Epigenetik“ und in Verbindung mit „Stellungnahme“, aber auch „Analyse“, „Gutachten“, „Position“, „Perspektive“ bzw. „Thesen“) am 04.06.2012 via Google recherchiert; berücksichtigt wurden diejenigen Texte unter den ersten zehn Treffern, die als Stellungnahmen im engeren Sinne identifiziert wurden.

Abbildung 1: Erhobene Problemfelder zur Epigenetik in Deutschland

Die ermittelten Problemfelder werden in der Tabelle 1 mittels Thesen inhaltlich beschrieben und eingegrenzt. Ihre tabellarische Listung ergibt sich aus ihrer Verortung innerhalb der gesetzten Leitdimensionen (vgl. Abbildung 1). Den Problemfeldern sind in einem zweiten Schritt ausschließlich diejenigen Indikatoren zugeordnet, die sie real quantitativ ausleuchten können und die im Folgenden in standardisierten Datenblättern aufbereitet sind. Dabei ist zu beachten, dass die unterschiedlichen Problemfelder zum einen in Abhängigkeit vom zugrunde liegenden Sachverhalt unterschiedlich mit Indikatoren gefüllt werden können, zum anderen sind nicht für alle *denkbaren* Indikatoren für ein jeweiliges Problemfeld tatsächlich belastbare und transparente Daten zugänglich. Da die IAG primär auf externe Daten zurückgreift, kann zudem kein Einfluss auf Modus und Intervall ihrer Erhebung genommen werden – mit entsprechenden Konsequenzen für die Fortschreibung. Berücksichtigt werden allgemein also nur diejenigen Problemfelder, die sich quantitativ präzisieren lassen. Die hier nicht mit Indikatoren ausgeleuchteten Aspekte müssen qualitativ beschrieben werden und gehen, wo möglich, in das Kapitel ein.

Tabelle 1: Problemfelder zur Epigenetik in Deutschland und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

Problemfeld	These	Indikatoren
im Kreuzfeld aller Dimensionen		
Krankheitsrelevanz	<p>Die Bedeutung von epigenetischen Mechanismen bei der Entstehung von Krankheiten ist inzwischen wissenschaftlich belegt. Damit eröffnen sich einen für die medizinische Forschung innovative Ansätze zur Diagnose und Therapie. Zum anderen werden im Zusammenhang mit epigenetischen Daten verstärkt auch individuelle Risiken diskutiert, die zukünftig für die Gesundheitsaufklärung und -vorsorge herangezogen werden können.</p>	
Wissenschaftliche Dimension <> Soziale Dimension		
öffentliche Wahrnehmung	<p>Der Einsatz und die Etablierung neuer technologischer Verfahren hängen zentral von deren gesellschaftlicher Wahrnehmung ab. Sie zeigen zudem, welche Hoffnungen und Befürchtungen diesbezüglich in der Bevölkerung kursieren.</p>	Printmediale Abbildung des Themenbereichs Epigenetik (EG-01)* Neuerscheinungen zum Themenbereich Epigenetik (EG-02)* Internetpräsenz zum Stichwort Epigenetik (EG-03)*
Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen	<p>Wissenschaftliche Forschung will neue Erkenntnisse und Technologien generieren. Zu ihrem Wesen gehört eine begrenzte Planbarkeit und Ergebnisoffenheit. Nichtdestotrotz beeinflussen die vorhandenen Rahmenbedingungen – wie die wissenschaftliche Infrastruktur, Förderungsmöglichkeiten oder geltendes Recht – die Realisierung von gesetzten Forschungszielen, die sich quantifizierbar z. B. in Veröffentlichungen, Forschungspreisen oder akademischen Abschlüssen niederschlagen.</p>	Anzahl internationaler Fachartikel zur Epigenetik (EG-04)* Fördermaßnahmen der DFG für die Epigenetik (EG-05)* EU-Fördermaßnahmen (FP6/FP7) für die Epigenetik mit ausgewiesener deutscher Beteiligung (EG-06)*
soziale Auswirkungen	<p>Die epigenetische Forschung stiftet neue Handlungsräume in Bezug auf gesundheitliche Vorsorge. Diese Vorsorge bezieht sich zum einen auf das betroffene Individuum, zum anderen werden intergenerationale Effekte diskutiert. Die Epigenetik geht dabei über die klassische Genetik insofern hinaus, als dass sie Umwelteinflüsse und Lebensgewohnheiten als ursächlich für eine spezifische Disposition erachtet. Mit diesem Wissen stellt sich möglicherweise zukünftig auch gesellschaftspolitischer Regelungsbedarf.</p>	

Problemfeld	These	Indikatoren
Wissenschaftliche Dimension <> Ökonomische Dimension		
Forschungsstandort Deutschland	<p>Die internationale Attraktivität eines Forschungsstandortes hängt von einer Vielzahl an Faktoren ab, z. B. der vorhandenen wissenschaftlichen Infrastruktur, dem Ausmaß und der Art an Fördermaßnahmen oder auch von nationalen rechtlichen Regelungen, die die wissenschaftliche Praxis beeinflussen. Der internationale Ruf und die Vernetzung innerhalb der globalisierten Forschungslandschaft spielen ebenfalls eine Rolle. Auf dem Gebiet der Epigenetikforschung lässt sich zwar eine gute nationale Vernetzung erkennen, allerdings gibt es aktuell wenige Ansätze für eine einschlägige institutionelle Förderung angewandter Forschung in Deutschland.</p>	Anzahl internationaler Fachartikel zur Epigenetik (EG-04)* Fördermaßnahmen der DFG für die Epigenetik (EG-05)* EU-Fördermaßnahmen (FP6/FP7) für die Epigenetik mit ausgewiesener deutscher Beteiligung (EG-06)*
Realisierung medizinischer Zielsetzungen	<p>Das Ziel medizinischer Humanforschung ist, neue Erkenntnisse zu erlangen, um Erkrankungen und Gesundheitsstörungen (besser) vorzubeugen, zu diagnostizieren, zu heilen oder zu lindern. Dies macht den besonders sensiblen Charakter biomedizinischer Forschung aus. Epigenetische Grundlagenforschung fließt dabei zunehmend in die klinische Praxis ein. Vor allem im Bereich der biomedizinischen Diagnostik und Krebs-Therapie wird sie zukünftig eine wichtige Rolle spielen und klassische Ansätze ergänzen oder ersetzen.</p>	
Transfer in Produkte	<p>Wissenschaft kann allgemein auch unter ökonomischen Prämissen bewertet werden. Das ist vor allem dann möglich, wenn konkrete Produkte zur Marktreife geführt werden. Weil diagnostische Assays, die epigenetische Veränderungen detektieren, bereits im klinischen Alltag verwendet werden, lassen sich daraus Rückschlüsse zur Etablierung der Disziplin Epigenetik schließen.</p>	

Problemfeld	These	Indikatoren
Ethische Dimension <> Soziale Dimension		
Eigenverantwortung für gesundheitliche Risiken	Insbesondere in den populären Medien wird ein Verantwortungsbegriff ins Zentrum gestellt, der durch die Datenlage aktuell nicht gedeckt ist, der allerdings das Individuum in die Pflicht nimmt, bezogen nicht nur auf seine eigene Gesundheit, sondern auch die seiner zukünftigen Kinder. Das ist insofern heikel, als dass es hier um Lebensführung geht und damit um die Privatsphäre, über deren Schutz es folglich zu diskutieren gilt.	
Instrumentalisierung wissenschaftlicher Hypothesen	Inwiefern sich die Epigenetik auch politisch instrumentalisieren lässt, deutet der fortwährende Bezug zu Trofim D. Lyssenko an, der, protegiert von Stalin, sich aktiv gegen die klassische Vererbungslehre wandte und dies für die Agrarpolitik praktisch geltend machen konnte. Dieser Verweis dient den Medien als Indiz für die Brisanz und Missbrauchsgefahr, die deutlich macht, dass und wie wissenschaftlicher Erkenntnisprozess auf transparente, unabhängige und wertfreie Forschung angewiesen ist.	
wissenschafts-theoretische Überlegungen	Mit dem postgenomischen Zeitalter hat sich der Funktionalitätsbegriff unserer Gene radikal gewandelt. Dieser Paradigmenwechsel, der die Abkehr vom Gendeterminismus ermöglicht, wertet die epigenetische Forschung auf. Das zunehmende Wissen um Vererbung und Entwicklungsvorgänge eröffnet einen für nahezu abgeschlossen gehaltenen Diskurs über evolutionäre Modelle (Darwin/ Lamarck).	
Soziale Dimension <> Ökonomische Dimension		
Anwendungshorizonte	Anwendungshorizonte werden bereits heute diskutiert, sind aber in der Praxis bislang noch nicht realisiert. Sie schließen gleichfalls visionäre Ziele mit hohem Innovationspotenzial ein, deren Durchführbarkeit dementsprechend ungewiss ist. Aktuell wird in diesem Sinne die Bedeutung von epigenetischem Wissen für die personalisierte Medizin, Reproduktionsmedizin und Stammzelltherapien verhandelt.	

Problemfeld	These	Indikatoren
Rechtsrahmen	Der rechtliche Rahmen auf nationaler und europäischer Ebene bestimmt über die Zulässigkeit von gentechnischen Verfahren und definiert ihren Einsatz in der wissenschaftlichen Praxis bzw. formuliert dafür notwendige Rahmenbedingungen. Er hat eine Funktion bei der Vermittlung von einander widersprechenden Interessen und Schutzgütern.	

Die Epigenetik wird in der vorliegenden Veröffentlichung erstmalig als eigenständiger Themenbereich des *Gentechnologieberichts* vorgestellt. Die fett markierten Indikatoren werden nachfolgend anhand detaillierter Datenblätter vorgestellt und grafisch aufbereitet.

Die Epigenetik wurde bereits im „Zweiten Gentechnologiebericht“ (Müller-Röber et al., 2009:367–379) als substanzielles Querschnittsthema für die Grundlagenforschung im Einzugsbereich der Gentechnologien vorgestellt. Im vorliegenden „Dritten Gentechnologiebericht“ werden neu konzipierte Indikatoren mittels standardisierter Datenblätter vorgelegt, die das Themengebiet auch quantitativ ausleuchten. Die Rubriken „Abgrenzung der Berechnungsgrößen“ und „Aussagefähigkeit“ bilden dabei, wie auch bei den anderen Themen dieses Bandes, den interpretativen Rahmen.

Laufende Nr.: EG-01

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: PRINTMEDIALE ABBILDUNG DES THEMENBEREICHS EPIGENETIK

DATENQUELLE:

Frankfurter Allgemeine Zeitung. Unter: www.faz.net

Süddeutsche Zeitung. Unter: www.sueddeutsche.de

Die Zeit. Unter: www.zeit.de

Der Spiegel. Unter: www.spiegel.de

Zugriff (alle): August 2014, Stand: August 2014

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

mehrheitlich öffentlich

Die Recherche in den Online-Archiven der ausgewählten deutschen Zeitungen und Zeitschriften ist mit Ausnahme der Süddeutschen Zeitung (SZ) kostenlos zugänglich. Beiträge zu ausgewählten Suchbegriffen können hier tagesaktuell recherchiert werden, jedoch können die Presseartikel der Frankfurter Allgemeinen Zeitung (F.A.Z.) mehrheitlich nur kostenpflichtig abgerufen werden.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter Printartikel wurde das Stichwort „Epigenetik“ im Volltext ab 2001 (Beginn der IAG Gen-technologiebericht) überregional gesucht. Ausschließlich online erschienene Presseartikel, Artikel in Sonderheften sowie regionale und in anderen Medien erschienene Beiträge wurden dabei nicht berücksichtigt. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

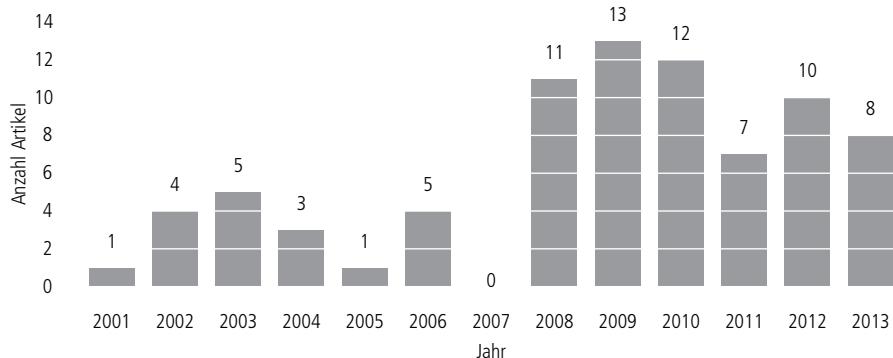
Anzahl an Printartikeln zum Stichwort „Epigenetik“

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die Dichte der öffentlichen Berichterstattung zum Themenbereich im dargestellten Zeitraum in ausgewählten überregionalen Printmedien. Diese erreichen – das dokumentieren die Auflagezahlen – eine Vielzahl an Menschen in ganz Deutschland, die sich auf diesem Weg über den Themenbereich informieren können.

Abbildung 2: Anzahl an Printartikeln zum Stichwort „Epigenetik“

Quelle: siehe Indikatorenblatt EG-01.

Laufende Nr.: EG-02

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: NEUERSCHEINUNGEN ZUM THEMENBEREICH EPIGENETIK

DATENQUELLE:

Online-Katalog der Deutschen Nationalbibliothek. Unter:

<https://portal.dnb.de>

Zugriff: August 2014, Stand: k. A.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

öffentlich

Die Nationalbibliothek (DNB) ist eine bundesunmittelbare Anstalt des öffentlichen Rechts. Ihre Aufgabe ist die Archivierung und bibliografische Erfassung in Deutschland veröffentlichter Medienwerke (Monografien, Zeitungen, Zeitschriften, Loseblattwerke, Karten, Musikalien, Tonträger, elektrische Publikationen). Darüber hinaus werden auch im Ausland veröffentlichte deutschsprachige Medienwerke, im Ausland veröffentlichte Übersetzungen deutschsprachiger Medienwerke, fremdsprachige Medienwerke über Deutschland sowie Exilpublikationen deutschsprachiger Emigranten zwischen 1933 und 1950 erfasst. Seit 2006 werden zusätzlich Online-Publikationen systematisch berücksichtigt. Der Katalog der Deutschen Nationalbibliothek erlaubt eine kostenlose Recherche innerhalb der umfassenden Bibliotheksbestände seit 1913. Nach Anbieterangaben werden eingegangene Publikationen mit einer Bearbeitungszeit von ca. einem Monat in den Katalog und in die Deutsche Nationalbibliografie eingetragen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter Titel wurde der Suchbegriff „Epigenetik“ im Modus „Expertensuche“ im gesamten Bestand des Katalogs der Deutschen Nationalbibliothek ab 2001 (Beginn des Gentechnologieberichts) gesucht. Da es sich um eine Suche nach einem speziellen Begriff handelt, wurde über die Titelfelder hinausgehende Suchfunktion (Index=woe) verwendet. Im Bestand vermerkte Hochschulschriften wurden explizit ausgenommen, da sie für den interessierten Laien schwer zugänglich sind. Generell ausgeschlossen wurden Periodika sowie Normdaten für einzelne Personen, Organisationen, Veranstaltungen, Geografika, Sachbegriffe und Werktitel, die im Katalog der DNB geführt werden. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

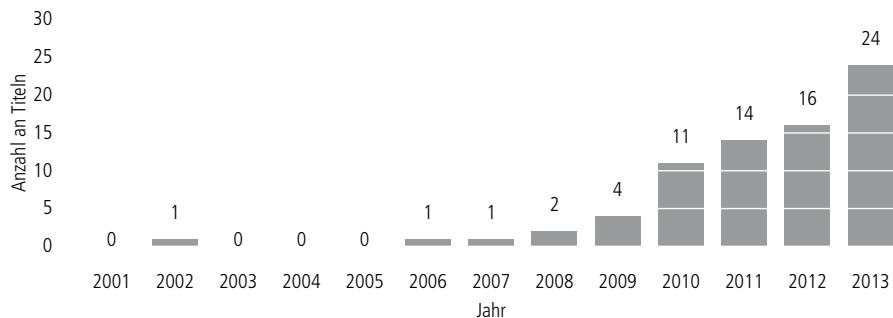
Anzahl an Neuerscheinungen zum Themenbereich Epigenetik

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die publizistische Dichte für den Themenbereich. Er zählt diejenigen Materialien, die auch der interessierten Öffentlichkeit frei zur Verfügung stehen. Über die (etwa in Fachjournalsen geführte) wissenschaftsinterne Aushandlung liefert er keine Aussage.

Abbildung 3: Anzahl an Neuerscheinungen zum Themenbereich Epigenetik

Erfassung der im DNB-Katalog verzeichneten Titel bis zum Stichtag am 06.08.2014. Erweiterter Recherchemodus; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich.

Quelle: siehe Indikatorenblatt EG-02.

Laufende Nr.: EG-03

Problemfeld: Öffentliche Wahrnehmung

INDIKATOR: INTERNETPRÄSENZ ZUM STICHWORT EPIGENETIK

DATENQUELLE:

Google – Suchmaschine. Unter:

www.google.de

Zugriff: Dezember 2013, Stand: Dezember 2013.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich

Die Recherche mit der Internet-Suchmaschine ist kostenlos und wurde jeweils über deren deutsches Portal mit den Standardeinstellungen unter Nutzung des Webbrowsers Mozilla Firefox (jeweils aktuellste Version) durchgeführt.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche wurde das Stichwort „Epigenetik“ mit der Suchmaschine „Google“ gesucht; diese Suchmaschine stellt das am häufigsten in Deutschland genutzte Portal für die Online-Recherche dar. Es werden monatlich die Anzahl an gefundenen Webseiten gemittelt; es erfolgt keine weiterführende qualitative Auswertung der Suchergebnisse. Die Datenerhebung erfolgt seit April 2011. Es muss darauf hingewiesen werden, dass der Internetauftritt der Suchmaschine ständig weiterentwickelt wird und dadurch bedingte Abweichungen zwischen den einzelnen Monaten möglich sind.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

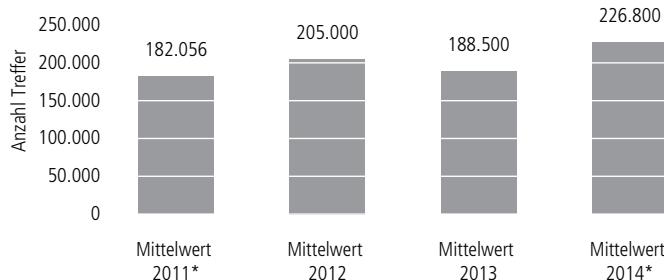
Trefferanzahl bei der Stichwortsuche in Google

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

monatlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Der Indikator dokumentiert die öffentliche Auseinandersetzung mit der Epigenetik anhand von verfügbaren Webseiten im Internet. Die ausgewählte Suchmaschine stellt das am häufigsten in Deutschland genutzte Portal für die Online-Recherche dar. Die interessierte Öffentlichkeit kann sich auf diesem Weg weiterführend über das Forschungsfeld informieren. Es ist allerdings möglich, dass die von der Suchmaschine vorgeschlagenen Webseiten sich nicht ausschließlich mit relevanter Forschung befassen, sondern dass die Epigenetik nur als randständiges Thema auftritt. Außerdem ist die Qualität der online präsentierten Informationen in Bezug auf Seriosität, Vollständigkeit und Aktualität individuell verschieden und für Fachfremde nicht unmittelbar einschätzbar.

Abbildung 4: Trefferanzahl bei der Stichwortsuche in Google

* Daten ab April 2011 bzw. bis Oktober 2014

Quelle: siehe Indikatorenblatt EG-03.

Laufende Nr.: EG-04

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

INDIKATOR: ANZAHL INTERNATIONALER FACHARTIKEL ZUR EPIGENETIK

DATENQUELLE:

Scopus – Abstract- und Zitationsdatenbank. Unter:

www.scopus.com/scopus/home.url

Zugriff: April 2014, Stand: April 2014.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

lizenziert

Die Datenbank „Scopus“ wird seit 2004 vom Wissenschaftsverlag Elsevier kostenpflichtig online angeboten. Sie bietet eine umfangreiche Sammlung an bibliografischen Angaben zu weltweiten Fachveröffentlichungen aus den Natur- und Ingenieurwissenschaften, der Medizin sowie den Sozial- und Geisteswissenschaften. Scopus indiziert dabei nur fortlaufende Fachpublikationen mit ISSN-Nummer wie Zeitschriften und Schriftenreihen sowie ausgewählte Informationen zu Fachkonferenzen. Sie wird nach Anbieterangaben täglich aktualisiert und enthielt zum Recherchezeitpunkt ca. 53 Millionen Einträge – davon 51 % mit zusätzlichen Fachtextinformationen in der Form von »abstracts« (<http://www.elsevier.com/online-tools/scopus/content-overview> [23.04.2014]). Die Datenbank erlaubt damit eine umfassende, fachübergreifende Recherche von aktuellen Fachpublikationen für verschiedenste Forschungsthemen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter Fachpublikationen wurde das Stichwort „epigenetic*“ in Titel, Zusammenfassung und/oder angegebenen Schlagwörtern in der Scopus-Datenbank gesucht. Es wurden für die vorliegende Publikation ausschließlich Fachartikel in Anlehnung an den für andere Themen an dieser Stelle verwendeten Recherchemodus (vgl. Indikator GT-03) recherchiert: DOCTYPE (ar). Allen verfügbaren Dokumenten zum verwendeten Stichwort waren für den Recherchezeitraum dabei einem konkreten Dokumententyp zugeordnet (Daten hier nicht gezeigt). Es wurden alle verfügbaren Fachgebiete (Life Sciences, Health Sciences, Physical Sciences und Social Sciences & Humanities) einbezogen, aber thematisch nicht relevante Veröffentlichungen aus dem Bereich der Mineralogie/Geologie für die Recherche ausgeschlossen: EXCLUDE (SUBJAREA,"EART") OR EXCLUDE (SUBJAREA,"ENER"). Weiterführend wurden die Autorenschaften nach Ländern ab 2001 – dem Jahr, in dem der Gentechnologiebericht seine Arbeit aufgenommen hat – erfasst.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

- a) Publikationsleistungen im Themenbereich Synthetische Biologie: Jährlich veröffentlichte Fachartikel ab 2001
- b) Deutsche Publikationsleistungen im internationalen Vergleich: Veröffentlichte Fachartikel (2001–2013)
- c) Deutsche Publikationsleistungen im EU-Vergleich: Veröffentlichte Fachartikel (2001–2013)

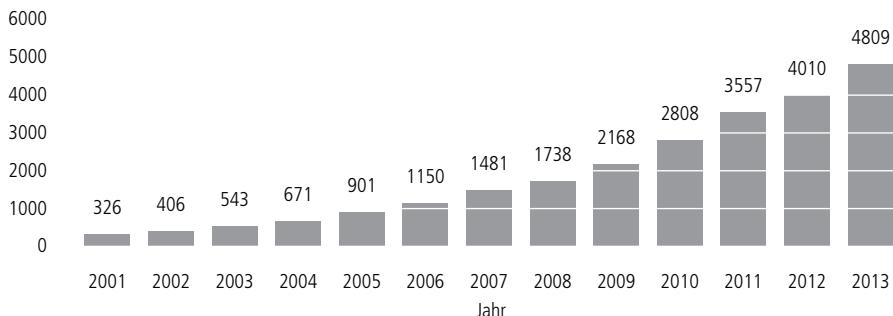
BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

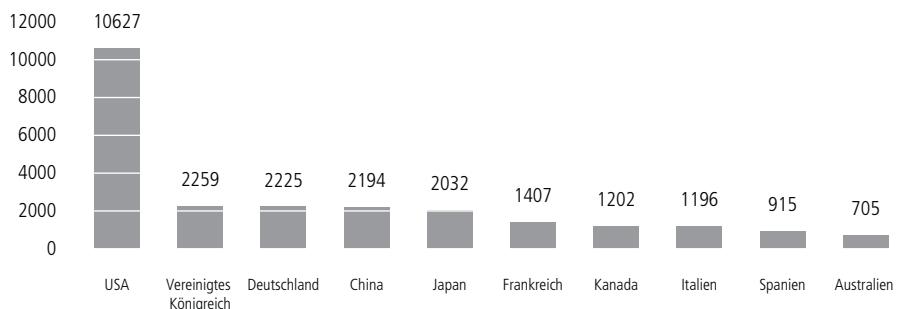
Der Indikator spiegelt die weltweiten Forschungsaktivitäten im Gebiet der Epigenetik wider. Anhand des Umfangs der veröffentlichten Publikationen kann beobachtet werden, wie intensiv ein Themengebiet über die Jahre beforscht wird und welche Länder jeweils eine Vorrangstellung im „internationalen Forschungswettlauf“ einnehmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass trotz des großen Umfangs der Scopus-Datenbank keine vollständige Erfassung der Zitationen erwartet werden kann: Relevante Publikationen für ein spezifisches Thema sind unter Umständen von vornherein nicht in der Datenbank enthalten oder werden vom verwendeten Suchalgorithmus nicht erkannt. Auch kann eine Veröffentlichung eine internationale Kollaboration von Autorinnen und Autoren mehrerer Länder darstellen, die dann entsprechend mehrfach gezählt wird.

a) Abbildung 5: Publikationsleistungen im Themenbereich Epigenetik: Jährlich veröffentlichte Fachartikel ab 2001



Quelle: siehe Indikatorenblatt EG-04.

b) Abbildung 6: Deutsche Publikationsleistungen im internationalen Vergleich: Veröffentlichte Fachartikel (2001–2013)



Quelle: siehe Indikatorenblatt EG-04.

c) Tabelle 2: Deutsche Publikationsleistungen im EU-Vergleich: Veröffentlichte Fachartikel (2001–2013)

EU-28	Bevölkerung ¹⁾	veröffentlichte Fachartikel pro Berichtszeitraum		
		2001–2004	2005–2008	2009–2013 ²⁾
Deutschland	80.523.746	182	529	1514
Frankreich	65.633.194	139	325	943
Vereinigtes Königreich	63.896.071	214	488	1557
Italien	59.685.227	77	234	885
Spanien	46.704.308	56	187	672
Polen	38.533.299	11	48	166
Rumänien	20.020.074	0	5	18
Niederlande	16.779.575	44	142	499
Belgien	11.161.642	24	68	232
Griechenland	11.062.508	11	33	130
Tschechische Republik	10.516.125	10	43	142
Portugal	10.487.289	13	35	102
Ungarn	9.908.798	3	30	69
Schweden	9.555.893	34	80	333
Österreich	8.451.860	32	76	196
Bulgarien	7.284.552	2	7	14
Dänemark	5.602.628	14	51	194
Finnland	5.426.674	14	36	110
Slowakei	5.410.836	0	9	23
Irland	4.591.087	5	25	99
Kroatien	4.262.140	1	7	35
Litauen	2.971.905	3	6	16
Slowenien	2.058.821	0	0	12
Lettland	2.023.825	0	2	0
Estland	1.324.814	2	1	17
Zypern	865.878	0	1	7
Luxemburg	537.039	0	3	17
Malta	421.364	0	1	0

¹⁾ Eurostat (http://europa.eu/about-eu/facts-figures/living/index_de.htm [10.12.2013])

²⁾ Stichtag für Recherche: 23.04.2014.

Farbschattierung kennzeichnet Umfang an veröffentlichten Fachartikeln:

0	≥ 1	≥ 10	≥ 100
---	-----	------	-------

Laufende Nr.: EG-05

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

INDIKATOR: FÖRDERMASSNAHMEN DER DFG FÜR DIE EPIGENETIK

DATENQUELLE:

GEPRIS – Geförderte Projekte Informationssystem.

Unter: <http://gepris.dfg.de>

Zugriff: April 2014, Stand: April 2013.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich

GEPRIS ist eine Internetplattform, die über die Fördermaßnahmen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) informiert. Laut DFG sind hier Daten zu bewilligten Projekten aus allen DFG-Förderprogrammen seit dem 01.01.1999 aufgeführt. Die Datenbank wird fortlaufend aktualisiert. Der Zugang ist kostenlos. Es werden keine Fördersummen für einzelne Projekte in GEPRIS ausgewiesen.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter DFG-gefördeter Projekte wurde das Stichwort epigenet* verwendet, um sowohl deutsche als auch englische Informationen zu erfassen („Suche“ in „Projekte“ exkl. geförderter Teilprojekte, inkl. Projekte ohne Abschlussbericht). Fachfremde Projekte aus Geografie und Geochemie/Mineralogie/Kristallografie wurden händisch aus den Suchergebnissen gefiltert. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen. Die Detailinformationen der einzelnen Projekte wurden den verlinkten Projektbeschreibungen auf GEPRIS entnommen. Es wurden alle abgeschlossenen und laufenden Projekte für die Jahre 1999–2013 recherchiert.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

Anzahl an DFG-geförderten Projekten zum Themenbereich Epigenetik

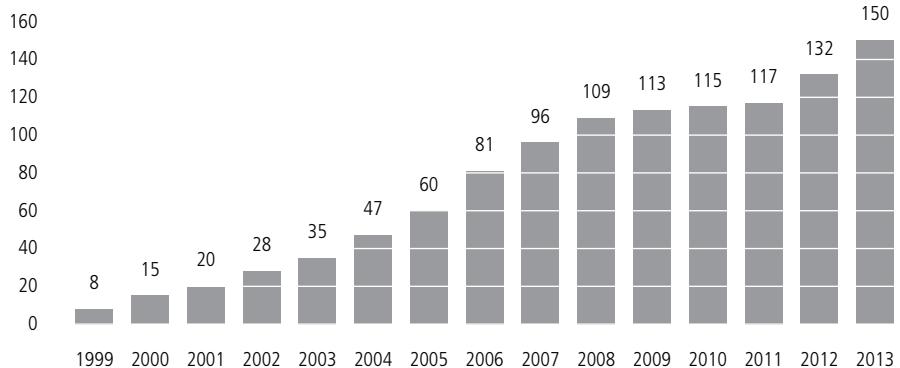
BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) versteht sich als Selbstverwaltungsorgan der deutschen Forschung. Sie stellt eine wichtige Fördereinrichtung für die Wissenschaft in Deutschland dar – vor allem in Hinblick auf den stetig zunehmenden Stellenwert der Einwerbung von Drittmitteln an Hochschulen und außeruniversitären Forschungsinstituten. Das Ausmaß der DFG-Förderung für die Synthetische Biologie erlaubt Rückschlüsse auf das wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial des Feldes. Für eine umfassende Beurteilung ist eine langfristige Beobachtung angezeigt. Zudem sind in diesem Zusammenhang weitere Quellen der Finanzierung zu berücksichtigen.

Abbildung 7: Anzahl an DFG-geförderten Projekten zum Themenbereich Epigenetik



Quelle: siehe Indikatorenblatt EG-05.

Laufende Nr.: EG-06

Problemfeld: Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

INDIKATOR: EU-FÖRDERMASSNAHMEN (FP6/FP7) FÜR DIE EPIGENETIK MIT AUSGEWIESENER DEUTSCHER BETEILIGUNG

DATENQUELLE:

CORDIS – Forschungs- und Entwicklungsinformationsdienst der Gemeinschaft.

Unter: http://cordis.europa.eu/projects/home_de.html

Zugriff: April 2014, Stand: siehe einzelne Projektdarstellungen auf CORDIS.

VERFÜGBARKEIT DER DATEN:

Öffentlich

CORDIS ist eine Internetplattform, die über die Fördermaßnahmen der Europäischen Union (EU) im Bereich Forschung und Entwicklung informiert. Es ist die wichtigste Informationsquelle für EU-finanzierte Projekte seit 1990. Der Zugang ist kostenlos. Über CORDIS werden u. a. die aktuellen Rahmenprogramme für Forschung und technologische Entwicklung der EU umgesetzt.

ABGRENZUNG DER BERECHNUNGSGRÖSSEN:

Für die Recherche relevanter EU geförderter Projekte wurde das Stichwort „epigenetic*“ in der CORDIS-Datenbank gesucht. Es wurden nur Suchergebnisse berücksichtigt, die Deutschland als Koordinator bzw. Teilnehmer ausweisen. Es wurde keine weiterführende qualitative Filterung der Suchergebnisse vorgenommen. Die aufgeführten Detailinformationen der einzelnen Projekte wurden den verlinkten Projektbeschreibungen auf CORDIS entnommen. Die Suche wurde auf das 6. (2002–2007) und 7. (2007–2013) Forschungsrahmenprogramm der EU beschränkt, die die gegenwärtige Laufzeit des Gentechnologieberichts abdecken.

GLIEDERUNG DER DARSTELLUNG:

- a) EU-geförderte Forschungsprojekte in FP6/FP7
- b) Höhe der EU-Förderung (in Mio. Euro) in FP6/FP7

BERECHNUNGSHÄUFIGKEIT:

jährlich

AUSSAGEFÄHIGKEIT:

Die EU-Forschungsrahmenprogramme können als wichtigstes Instrument der EU zur Förderung von Forschungs- und Entwicklungsmassnahmen verstanden werden. Das Ausmaß der Forschungsförderung durch die EU erlaubt Rückschlüsse auf das wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial der Epigenetik, das auf europäischer Ebene angesiedelt ist. Zu einer umfassenden Beurteilung ist eine lanfristige Beobachtung angezeigt. Zudem sind in diesem Zusammenhang weitere Quellen der öffentlichen Finanzierung zu berücksichtigen.

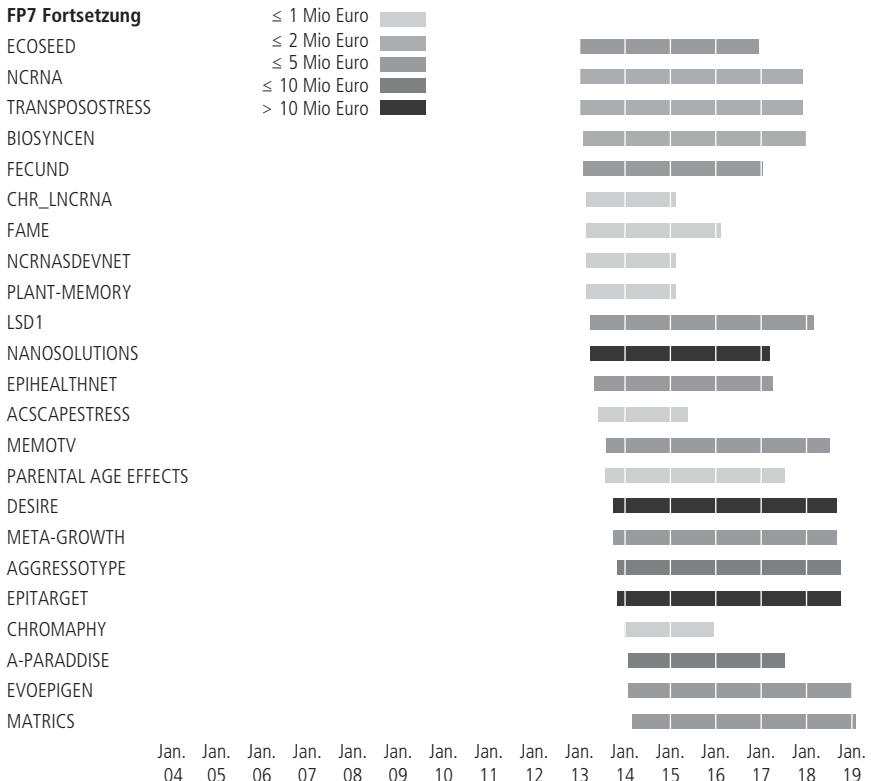
a) Abbildung 8: EU-geförderte Forschungsprojekte in FP6/FP7



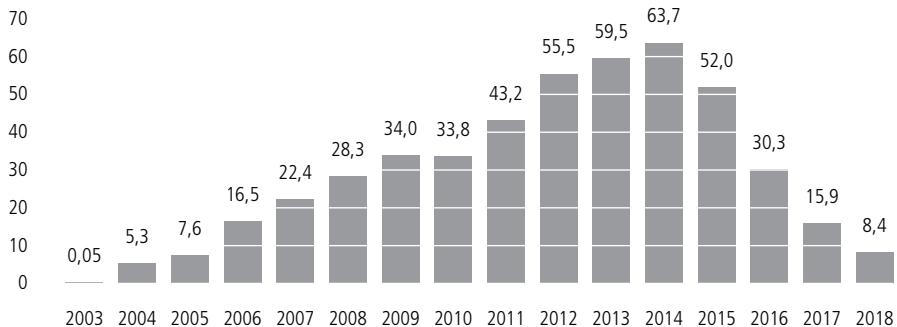
a) Abbildung 8: Fortsetzung



a) Abbildung 8: Fortsetzung



Quelle: siehe Indikatorenblatt EG-06.

b) Abbildung 9: Höhe der EU-Förderung (in Mio. Euro) in FP6/FP7

Quelle: siehe Indikatorenblatt EG-06.

3.10.2 Zusammenfassung

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

- Die Epigenetik ist in der öffentlichen Berichterstattung sehr viel seltener vertreten als andere Themen des Gentechnologieberichts (vgl. z. B. Indikator GT-19 oder GG-25). Erst seit wenigen Jahren wird überhaupt konstant über den Themenbereich berichtet (EG-01).
- Obwohl die Epigenetik keine neue Disziplin wie zum Beispiel die synthetische Biologie darstellt, ist erst in den letzten Jahren ein zunehmender Anwendungsbezug auffällig, der sich zum einen in einer erhöhten medialen Aufmerksamkeit spiegelt (vgl. EG-02), zum anderen auch in einer seit 2006 stetig steigenden Anzahl an populären Neuveröffentlichungen, wie sie im Katalog der Deutschen Nationalbibliothek verzeichnet werden (EG-02).
- Die Auseinandersetzung mit der Epigenetik spiegelt sich auch in der über den Beobachtungszeitraum konstante Trefferzahl in der Internet-Suchmaschine Google wider (EG-03).
- Die Anzahl an jährlich veröffentlichten Fachartikeln zum Thema Epigenetik in der Scopus-Datenbank hat sich im beobachteten Zeitraum von 2001 bis 2012 mehr als verzehnfacht. Der Anteil an Veröffentlichungen mit deutscher (Teil-)Autorschaft lag dabei über die Jahre relativ konstant bei ca. 9 % (EG-04).
- Die Deutsche Forschungsgemeinschaft fördert in zunehmenden Umfang Projekte mit Bezug zur Epigenetik. Entsprechende Daten sind seit 1999 in der GEPRIS-Datenbank der DFG einsehbar. Ihren bisherigen Höchststand erreichte die DFG-Förderung im vergangenen Jahr 2013 mit insgesamt 35 laufenden Projekten, die vor allem in den Bereich der Einzelförderung fallen (EG-05).
- Seit 2001 werden in stetig zunehmendem Umfang Fördermaßnahmen für Projekte mit Bezug zur Epigenetik von der EU bewilligt – sowohl insgesamt (Daten hier nicht gezeigt) als auch in Bezug auf Projekte mit deutscher Beteiligung (EG-06).

3.11 Literatur

- Azad, N. et al. (2013): The future of epigenetic therapy in solid tumours – lessons from the past. In: Nat Rev Clin Oncol 10(5):256–266.
- Bannister, A. J./Kouzarides, T. (2004): Histone methylation. Recognizing the methyl mark. In: Methods Enzymol 376:269–288.
- Baulcombe, D. (2004): RNA silencing in plants. In: Nature 431(7006):356–363.
- Bernstein, B. E. et al. (2006): A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. In: Cell 125(2):315–326.

- Bernstein, B. E. et al. (2010): The NIH roadmap epigenomics mapping consortium. In: *Nature Biotechnology* 28:1045–1048.
- Casadesus, J./Low, D. (2006): Epigenetic gene regulation in the bacterial world. In: *Microbiol Mol Biol Rev* 70(3):830–856.
- Casadesus, J./Low, D. (2013): Programmed heterogeneity: epigenetic mechanisms in bacteria. In: *J Biol Chem* 288(20):13929–35.
- Chi, A. S./Bernstein, B. E. (2009): Developmental biology. Pluripotent chromatin state. In: *Science* 323(5911):220–221.
- Clerc, P./Avner, P. (2006) Random X-chromosome inactivation. Skewing lessons for mice and men. In: *Curr Opin Genet Dev* 16(3):246–253.
- Corpet, A./Almouzni, G. (2009): Making copies of chromatin. The challenge of nucleosomal organization and epigenetic information. In: *Trends Cell Biol* 19(1):29–34.
- Cubas, P. et al. (1999): An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry. In: *Nature* 401(6749):157–161.
- ENCODE Project Consortium et al. (2012): An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. In: *Nature* 489(7414):57–74.
- Erdmann, V. A. et al. (2006) (Hrsg.): RNA towards medicine. Handbook of Experimental Pharmacology. Volume 173. Berlin.
- Ficz, G. et al. (2013): FGF signaling inhibition in ESCs drives rapid genome-wide demethylation to the epigenetic ground state of pluripotency. In: *Cell Stem Cell* 13(3):351–359.
- Fulci, V./Macino, G. (2007): Quelling. Post-transcriptional gene silencing guided by small RNAs in *Neurospora crassa*. In: *Curr Opin Microbiol* 10(2):199–203.
- Gehring, M. et al. (2009): DNA demethylation by DNA repair. In: *Trends Genet* 25(2): 82–90.
- Gokhman, D. et al. (2014): Reconstructing the DNA Methylation Maps of the Neandertal and the Denisovan. In: *Science* 344(6183):523–527.
- Goldberg, A. D. et al. (2007): Epigenetics. A landscape takes shape. In: *Cell* 128(4):635–638.
- Greely, H. T. (2007): The uneasy ethical and legal underpinnings of large-scale genomic biobanks. In: *Annu Rev Genomics Hum Genet* 8:343–364.
- Habibi, E. et al. (2013): Whole-genome bisulfite sequencing of two distinct interconvertible DNA methylomes of mouse embryonic stem cells. In: *Cell Stem Cell* 13(3):360–369.
- Henderson, I. R./Jacobsen, S. E. (2007): Epigenetic inheritance in plants. In: *Nature* 447(7143):418–424.
- Hirsch, S. et al. (2012): Epigenetic variation, inheritance, and selection in plant populations. In: *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 77:97–104.
- Hovestadt, V. et al. (2014): Decoding the regulatory landscape of medulloblastoma using DNA methylation sequencing. In: *Nature* 510(7506):53741.
- Karnik, R./Meissner, A. (2013): Browsing (Epi)genomes: a guide to data resources and epigenome browsers for stem cell researchers. In: *Cell Stem Cell* 13(1):14–21.

- Kidd, J. M. et al. (2008): Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes. In: *Nature* 453:56–164.
- Kouzarides, T. (2007): Chromatin modifications and their function. In: *Cell* 128(4):693–705.
- Kubicek, S. et al. (2006): The role of histone modifications in epigenetic transitions during normal and perturbed development. In: *Ernst Schering Res Found Workshop* (57):1–27.
- Lewin, B. (1998): The mystique of epigenetics. In: *Cell* 93(3):301–303.
- Linhart, H. G. et al. (2007): Dnmt3b promotes tumorigenesis in vivo by gene-specific de novo methylation and transcriptional silencing. In: *Genes Dev* 21(23):3110–3122.
- Lübbert, M./Jones, P. A. (2014): *Epigenetic Therapy of Cancer*. Heidelberg.
- Maleszka, R. (2008): Epigenetic integration of environmental and genomic signals in honey bees. The critical interplay of nutritional, brain and reproductive networks. In: *Epigenetics* 3(4):188–192.
- Meissner, A. et al. (2008): Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. In: *Nature* 454(7205):766–770.
- Mikkelsen, T. S. et al. (2007): Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. In: *Nature* 448(7153):553–560.
- Mikkelsen, T. S. et al. (2008): Dissecting direct reprogramming through integrative genomic analysis. In: *Nature* 454(7200):49–55.
- Morgan, H. D. et al. (2005): Epigenetic reprogramming in mammals. In: *Hum Mol Genet* 14(1):R47–58.
- Reik, W. (2007): Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. In: *Nature* 447(7143):425–432.
- Ropers, H. H. (2007): New perspectives for the elucidation of genetic disorders. In: *Am J Hum Genet* 81:199–207.
- Russo, V. E. A. et al. (1996): *Epigenetic mechanisms of gene regulation*. Vol 32. Cold Spring Harbour.
- Seisenberger, S. et al. (2013): Conceptual links between DNA methylation reprogramming in the early embryo and primordial germ cells. In: *Curr Opin Cell Biol* 25(3):281–288.
- Taverna, S. D. et al. (2007): How chromatin-binding modules interpret histone modifications. Lessons from professional pocket pickers. In: *Nat Struct Mol Biol* 14(11):1025–1040.
- Varga-Weisz, P. D. / Becker, P.B. (2006): Regulation of higher-order chromatin structures by nucleosome-remodelling factors. In: *Curr Opin Genet Dev* 16(2):151–156.
- Wang, Y. et al. (2006): Functional CpG methylation system in a social insect. In: *Science* 314(5799):645–647.
- Weisenberger, D. J. (2014): Characterizing DNA methylation alterations from The Cancer Genome Atlas. In: *J Clin Invest* 124(1):17–23.
- Wheeler et al. (2008): The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. In: *Nature* 452:819–820.

- Whitcomb, S. J. et al. (2007): Polycomb Group proteins. An evolutionary perspective. In: Trends Genet 23(10):494–502.
- Whitelaw, N. C./Whitelaw, E. (2006): How lifetimes shape epigenotype within and across generations. In: Hum Mol Genet 15(2):R131–137.
- Wossidlo, M. et al. (2011): 5-Hydroxymethylcytosine in the mammalian zygote is linked with epigenetic reprogramming. In: Nat Commun 2:241.
- Youngson, N. A./Whitelaw, E. (2008): Transgenerational epigenetic effects. In: Annu Rev Genomics and Hum Genet 9:233–257.
- Zheng, X. et al. (2008): ROS3 is an RNA-binding protein required for DNA demethylation in Arabidopsis. In: Nature 455(7217):1259–1262.

