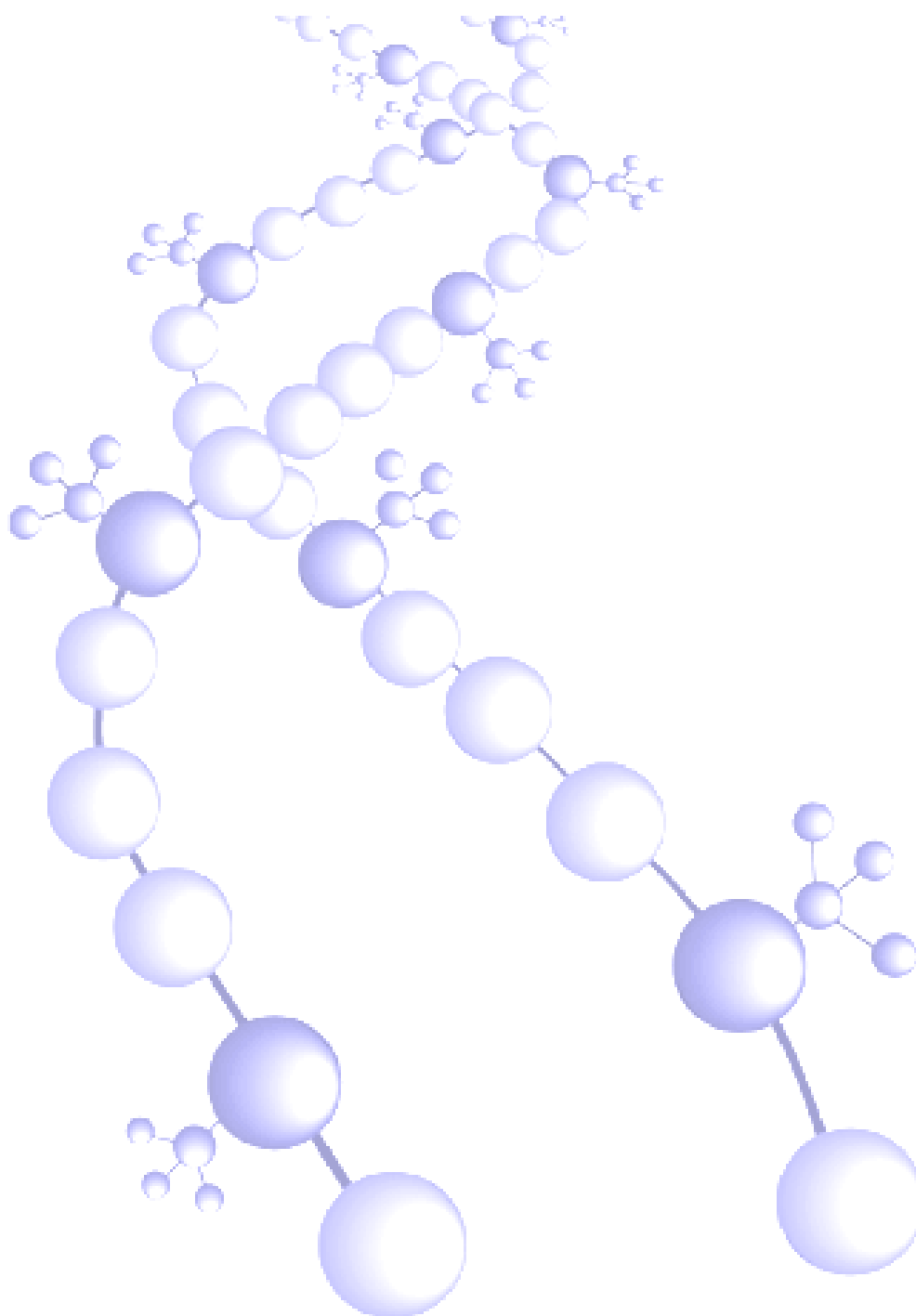


## Epigenetik - Das molekulare Gedächtnis für Umwelteinflüsse?

Katrin Süring



Titelbild mit freundlicher Genehmigung von [www.epigenome.org](http://www.epigenome.org)

## Inhaltsverzeichnis

1	Übersicht .....	3
1.1	Mechanismen der Epigenetik.....	5
1.2	Beispiel für eine Gen-Umwelt-Interaktion .....	6
1.3	Beispiel für eine Epigenetik-Umwelt-Interaktion .....	6
2	Wo spielt Epigenetik eine Rolle? .....	6
2.1	Bei der menschlichen Entwicklung.....	6
2.2	Bei der Inaktivierung eines X-Chromosoms.....	7
2.3	Beim genomischen Imprinting .....	7
2.4	Beim Schutz vor eindringendem genetischen Material.....	7
2.5	Bei der Krebsentwicklung .....	7
2.6	Bei der Entwicklung neuer Medikamente .....	8
3	Beispiele für epigenetische Wirkungen.....	8
3.1	Wieso können erbkrankte Mäuse plötzlich gesunden Nachwuchs bekommen?.....	8
3.2	Warum hat eine Hungersnot Auswirkungen auf die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen?.....	9
3.3	Wie kann Diethylstilbestrol das Krebsrisiko folgender Generationen erhöhen? .....	10
4	Warum ist es wichtig die Auswirkungen der Umwelteinflüsse auf das Epigenom zu untersuchen?.....	10
5	Welche Probleme gilt es zu meistern?.....	11
6	Fazit - Welche Chancen bietet die Zukunft? .....	12
6.1	Interdisziplinäre Zusammenarbeit.....	13
6.2	Errichtung eines Netzwerks Umwelt und Epigenetik .....	13
6.3	Prospektive Studien.....	13
6.4	Epigenetische Grundlagenforschung.....	14
7	Weiterführende Internetseiten .....	14
8	Weiterführende Literatur.....	14

## 1 Übersicht

Im Unterschied zur Genetik, die sich mit der Erbsubstanz DNA selbst beschäftigt, liefert die Epigenetik (wörtlich: zusätzlich zur Genetik) zusätzliche codierte Informationen, die den Aktivitätszustand von Genen bestimmen. Als epigenetische Markierungen werden z.B. chemische Moleküle bezeichnet, die an der DNA selbst oder an den DNA-Bindungseiwießen hängen, und die beispielsweise dazu führen, dass ein bestimmter Abschnitt auf der DNA nicht mehr abgelesen werden kann. Alle epigenetischen Markierungen zusammen bilden das epigenetische Muster einer bestimmten DNA Region.

Wie die Erbsubstanz selber werden vermutlich auch epigenetische Informationen an folgende Generationen vererbt.

Verschiedene Umwelteinflüsse sind in der Lage, in diese Regulationsmechanismen einzugreifen und epigenetische Mechanismen zu beeinflussen. So können beispielsweise Benzol oder hormonaktive Chemikalien wie Bisphenol A das epigenetische Muster verändern. Fehlerhafte epigenetische Markierungen ihrerseits können eine Vielzahl negativer Auswirkungen zur Folge haben: Sie sind unter anderem an der Krebsentstehung und an der Entwicklung angeborener Fehlbildungen beteiligt.

Die Epigenetik liefert eine Erklärung, wie Umweltfaktoren den Aktivitätszustand von Genen verändern können und wie diese Veränderungen von einer Generation zur nächsten weitergegeben werden können.

Die Erforschung epigenetischer Mechanismen steht noch am Anfang. Zum Schutz der Menschen vor schädlichen Umwelteinflüssen ist es wichtig herauszufinden, welche Umwelteinwirkung epigenetische Veränderungen bedingt, die negative Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit haben.

Für das Umweltbundesamt liegt die hohe Bedeutung dieses relativ jungen biologischen Gebiets im Gesundheitsschutz der Bevölkerung. Denn sowohl positive als auch negative Umwelteinflüsse auf die Gesundheit können einen nachhaltigen Effekt auch auf kommende Generationen haben.

Umwelteinflüsse sind so vielfältig und variabel wie unsere Umwelt selbst. Sie können förderlich für die Gesundheit sein, sie aber auch schädigen. Solche schädigenden Einflüsse können Reizungen, Allergien oder Vergiftungen darstellen, sie können aber auch direkt Schäden (Mutationen) in den Genen und somit Veränderungen in der DNA-Sequenz hervorrufen. Erst seit neuerem bekannt ist, dass Umwelteinwirkungen auch den Aktivitätszustand der Gene beeinflussen können ohne die DNA zu verändern. Dieser Mechanismus wird als epigenetische Regulation bezeichnet.

Der Begriff Epigenetik kommt ursprünglich aus dem Griechischen und bedeutet wörtlich übersetzt: zusätzlich zur Genetik. Erstmals geprägt wurde der Ausdruck 1942 von Conrad Waddington: „Zweig der Biologie, der die kausalen Wechselwirkungen zwischen Genen und ihren Produkten untersucht, welche den Phänotyp hervorbringen“. Diese doch recht allgemeine Vorstellung wurde zunehmend weiterentwickelt, und heute wird der Begriff Epigenetik meist verwendet, um vererbte Veränderungen in der Genomfunktion, die nicht auf einer Änderung der DNA-Sequenz beruhen, zu beschreiben. Dem können sehr

unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen, unter anderem DNA-Methylierung, Histonmodifikationen und RNA vermittelte Mechanismen (siehe Abbildung).

Epigenetische Markierungen können durch chemische oder physikalische Umweltfaktoren, wie beispielsweise Benzol, hormonaktive Chemikalien wie Diethylstilbestrol oder Bisphenol A oder Feinstaub verändert werden. Aber auch biologische, psychische und soziale Faktoren sind in der Lage das Epigenom zu modulieren. So verändern sich zum Beispiel epigenetische Muster als Reaktion auf erlebte Emotionen oder eine Veränderung der Ernährungssituation oder einfach im Lauf des Lebens im Rahmen des normalen Alterungsprozesses.

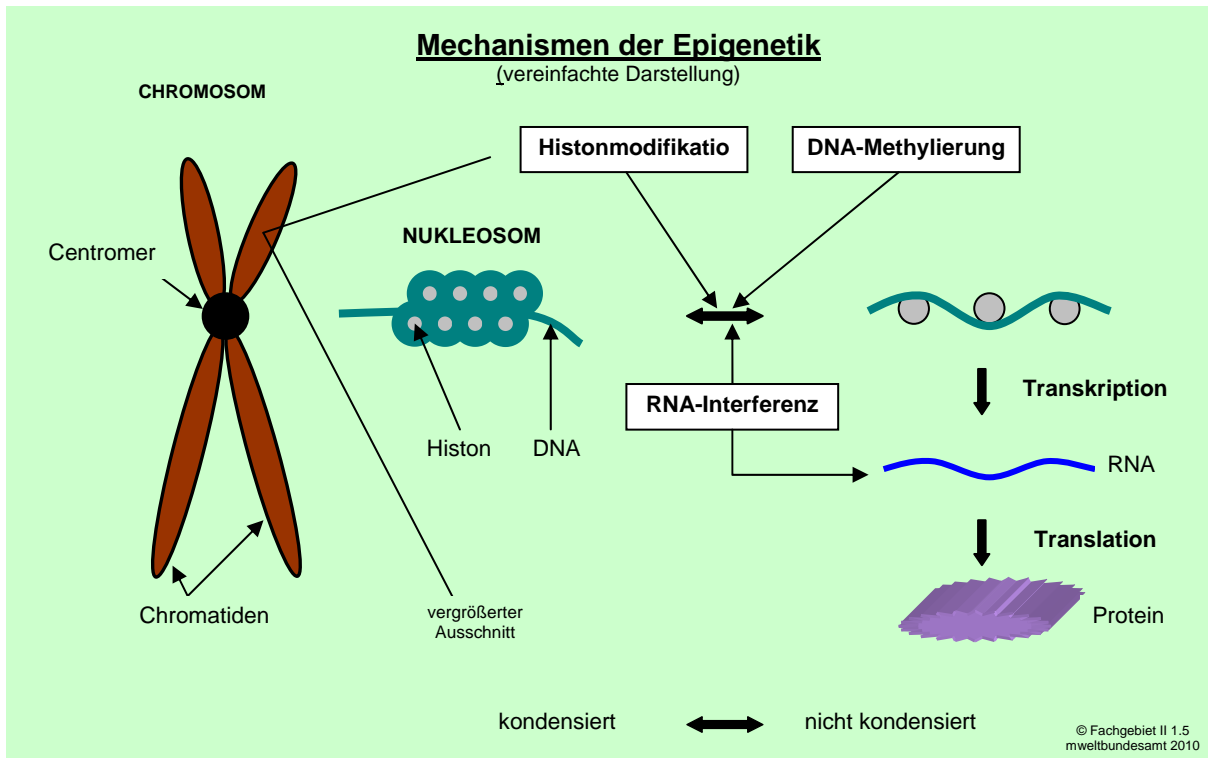
In der menschlichen Entwicklung spielen epigenetische Regulationen bei verschiedenen Prozessen eine Rolle. So beeinflussen sie z.B. das An- und Abschalten von Genen.

Veränderungen epigenetischer Markierungen können aber auch eine Vielzahl negativer Auswirkungen zur Folge haben: Sie sind unter anderem an der Krebsentstehung und an der Entwicklung angeborener Fehlbildungen beteiligt (Feinberg 2007; Owen and Segars 2009).

Umwelteinflüsse sind in der Lage in diese entscheidenden Regulationsmechanismen einzugreifen. Zum Schutz der Menschen vor schädlichen Umwelteinflüssen ist es wichtig herauszufinden, welche Umwelteinwirkung welche epigenetische Modulation bedingt.

Dies gilt insbesondere, da die Folgen von der Exposition gegenüber Umwelteinflüssen von einer Generation zur nächsten weitergegeben werden können (Anway et al. 2005; Anway, Leathers, and Skinner 2006).

## 1.1 Mechanismen der Epigenetik



- Abb. 1: Verschiedene epigenetische Mechanismen regulieren den „Packungszustand“ (die Kondensation) von Genomregionen. Nur wenn die DNA „entpackt“ (nicht kondensiert) vorliegt, kann sie abgelesen und das entsprechende Eiweiß (Protein) gebildet werden. Zu diesen unterschiedlichen epigenetischen Mechanismen gehören Histonmodifikationen, DNA-Methylierung und RNA vermittelte Mechanismen.
- Chemische Markierungen an den DNA-Bindungsproteinen, den Histonschwänzen, regulieren z.B. wie stark die DNA aufgewickelt ist.
- Das Anheften einer Methylgruppe an die DNA (die DNA-Methylierung) in regulativen Bereichen (Promotorregionen) kann das Ablesen des entsprechenden DNA-Abschnitts verhindern.
- RNA vermittelte Mechanismen können auf der einen Seite den „Packungszustand“ der DNA beeinflussen, auf der anderen Seite können sie auch Gene ausschalten, indem die entsprechende RNA (die die Information für das Protein enthält) abgebaut wird.
- Alle epigenetischen Mechanismen sind miteinander verbunden und regulieren gemeinsam den Aktivitätsstatus einer bestimmten chromosomalen Region.

### **Woraus besteht ein Chromosom?**

Die Gesamt-DNA des menschlichen Organismus wäre, wenn sie ausgestreckt vorläge, ca. 2m lang. Um aber in einen Zellkern hineinzupassen, der nur einen Durchmesser von ca. 5  $\mu$ m hat, muss sie gut verpackt werden. Sie wird mit Hilfe von DNA-Bindungsproteinen, den Histonen, aufgewickelt (ein bisschen wie ein Gartenschlauch) und gefaltet. Als Nukleosom wird die Einheit aus aufgewickelter DNA und den Histonproteinen, um die sie gewunden wurde, bezeichnet. Mehrere Nukleosomen werden nun helikal aufgedreht und weiter verkürzt, es entstehen die sog. Chromatinfäden, die ihrerseits weiter in Schleifen gelegt die Chromosomen ergeben. Insgesamt ergibt sich daraus eine ca. 10 000 fache Verkürzung des DNA-Fadens.

### **Was ist ein Gen und welche Bedeutung hat es?**

Ein Gen ist ein bestimmter Abschnitt der DNA (auf einem Chromosom), der die Bauanleitung für ein Eiweiß (Protein) enthält. Damit das entsprechende Eiweiß gebildet wird, muss die DNA „entpackt“ werden, damit sie abgelesen und die darin enthaltene Information übersetzt werden kann. (Transkription und Translation).

Somit ist der „Packungszustand“ (Kondensation) entscheidend für die Aktivität oder Inaktivität der entsprechenden DNA-Region. Dort genau greift die epigenetische Regulation ein: Epigenetische Markierungen regulieren die Kondensation von Genomregionen und steuern so im Zusammenspiel mit Transkriptionsfaktoren und anderen DNA-bindenden Proteinen das An- und Abschalten von Genen.

## **1.2 Beispiel für eine Gen-Umwelt-Interaktion**

UV-Licht schädigt die DNA direkt. Dabei stellt die Bildung von Pyrimidindimeren den häufigsten Mechanismus dar: Es verbinden sich zwei DNA-Bausteine, nämlich zwei benachbarte Thyminbasen zu einer festen Einheit, was dazu führt, dass die DNA nicht mehr richtig abgelesen werden kann. Der programmierte Zelltod (Apoptose) aber auch die bösartige Entartung der Zelle und damit die Entwicklung von Krebs können die Folge sein (Schreier W.J. et al. 2007).

## **1.3 Beispiel für eine Epigenetik-Umwelt-Interaktion**

In einer italienischen Studie, die in Mailand durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass die Exposition gegenüber Benzol bei Tankstellenangestellten oder Verkehrspolizisten zu einer Veränderung des DNA-Methylierungsmusters führte, die typisch für eine bestimmte Form der Leukämie (AML) ist (Bollati et al. 2007). Ob die beobachteten Veränderungen eine Vorstufe der malignen Entartung darstellen, ist noch unklar; dies müssen weitere Untersuchungen zeigen. Die Tatsache, dass alle Menschen, die in größeren Städten leben, von erheblicher Luftverschmutzung betroffen sind, unterstreicht die Dringlichkeit entsprechender Forschung.

## **2 Wo spielt Epigenetik eine Rolle?**

### **2.1 Bei der menschlichen Entwicklung**

Damit verschiedene Organe und Gewebe entstehen können, müssen unterschiedliche Gene abgelesen werden (Reik 2007). Dies regulieren epigenetische Markierungen und Transkriptionsfaktoren bis auf wenige Ausnahmen ohne DNA Veränderungen. Zum Beispiel haben eine Hautzelle und eine Nervenzelle das identische genetische Material, erfüllen jedoch ganz unterschiedliche Aufgaben.

## **2.2 Bei der Inaktivierung eines X-Chromosoms**

Frauen haben in jeder Zelle zwei X-Chromosomen, Männer ein X- und ein Y-Chromosom. Um die höhere Menge an X-chromosomalen Genen auszugleichen, werden während der Embryonalentwicklung in Zellen mit mehr als einem X-Chromosom alle bis auf eines inaktiviert (Payer and Lee 2008). Diese Inaktivierung findet auf epigenetischer Ebene statt: eine spezielle Ribonukleinsäure, die X inactive specific transcript RNA (Xist-RNA), bindet an das betreffende X-Chromosom und führt dazu, dass die DNA so eng verpackt wird (Heterochromatinbildung), dass die meisten Gene auf diesem Chromosom nicht mehr abgelesen werden können (Ng et al. 2007).

## **2.3 Beim genomischen Imprinting**

Eine weitere epigenetische Form der Genregulation stellt das genomische Imprinting dar. Imprinting findet in der frühen Embryonalentwicklung statt und bewirkt, dass jeweils eine Kopie des gleichen Gens (entweder die Kopie von der Mutter oder die von dem Vater) inaktiviert wird. Auf funktioneller Ebene hat dieses Gen nur noch eine Kopie, was es natürlich sehr anfällig macht für negative Veränderungen, die sonst von der anderen Kopie des Gens ausgeglichen werden könnten.

Mehrere unabhängige Studien haben über eine Assoziation zwischen künstlicher Befruchtung und dem Beckwith-Wiedemann Syndrom, einem Großwuchs-Syndrom bedingt durch fehlerhaftes Imprinting der chromosomalen Region 11p15, berichtet. Große prospektive Studien werden allerdings benötigt, um das genaue Risiko für Erkrankungen, die durch fehlerhaftes Imprinting bedingt sind, zu ermitteln und eventuelle Langzeiteffekte bei künstlicher Befruchtung aufzudecken (Owen and Segars 2009).

## **2.4 Beim Schutz vor eindringendem genetischen Material**

Fast die Hälfte des menschlichen Genoms beinhaltet repetitive Sequenzen, die ursprünglich von mobilen DNA-Elementen, wie z.B. von der Integration von Retroviren in das menschliche Genom, stammen. Normalerweise sind diese Bereiche durch epigenetische Mechanismen ausgeschaltet. Umwelteinflüsse wie UV-Licht, Hormone oder Viren können jedoch über eine Veränderung des DNA-Methylierungsmusters solche Sequenzen „reaktivieren“, was z.B. zur vermehrten Bildung retroviraler Proteine führen kann. Durch die Auslösung einer überschießenden Immunantwort wird eine Beteiligung dieser Proteine bei der Verursachung von Autoimmunerkrankungen diskutiert (Balada, Ordi-Ros, and Vilardell-Tarres 2009).

## **2.5 Bei der Krebsentwicklung**

Bei der Entwicklung bösartiger Tumore spielen fehlerhafte epigenetische Markierungen eine Schlüsselrolle: durch Fehlregulation von Genen, die das Zellwachstum fördern oder durch das Abschalten von Genen, die normalerweise Tumorstilbung verhindern.

Beim Retinoblastom, einem vor allem im Kindesalter auftretenden bösartigen Tumor der Netzhaut des Auges, wurde beispielsweise erstmalig beschrieben wie DNA-Hypermethylierung Tumorsuppressorgene ausschalten kann (Feinberg 2007): Das Retinoblastomgen kodiert für ein Protein, das den Zellzyklus steuert. Wird der Kontrollbereich (Promotor) dieses Gens

hypermethyliert, wird das Gen nicht mehr abgelesen und das Retinoblastom-Protein nicht mehr gebildet. Damit können sich die Zellen unkontrolliert teilen, was einen wichtigen Schritt in Richtung Krebsentstehung darstellt.

## **2.6 Bei der Entwicklung neuer Medikamente**

Da in den letzten Jahren bei immer mehr Erkrankungen epigenetische Veränderungen festgestellt wurden, bieten Substanzen, die regulatorisch in das epigenetische System eingreifen, neue Möglichkeiten, wirksame Therapien zu entwickeln, insbesondere bei Erkrankungen wie zum Beispiel Krebs oder AIDS, die auf viele konventionelle Therapieformen nicht mehr ansprechen.

So werden zum Beispiel DNA Methylierungsinhibitoren wie 5-Azacytidin und 5-aza<sup>2'</sup>-Deoxycytidin bei der Therapie des myelodysplastischen Syndroms angewendet (Ellis, Atadja, and Johnstone 2009).

## **3 Beispiele für epigenetische Wirkungen**

### **3.1 Wieso können erkrankte Mäuse plötzlich gesunden Nachwuchs bekommen?**

Ein sehr gutes Modell für epigenetische Variation und Vererbung sind die „Agouti-Mäuse“, die das „viable yellow“ Allel des Agouti-Gens besitzen. Das Agouti-Gen beinhaltet die Information für das Agouti Signal Protein, das unter anderem die Fellpigmentierung und damit die Fellfarbe (agouti) der Mäuse reguliert (Bultman, Michaud, and Woychik 1992).

Der Bereich, der bei der „viable yellow“ Variante die Bildung des Agouti Signal Proteins kontrolliert, ist je nach Methylierungsgrad aktiv (nicht methyliert), d.h. es wird das Agouti Signal Protein produziert, oder er ist abgeschaltet (stark methyliert), und es wird kein Agouti Signal Protein hergestellt. Wird in allen Mäusezellen Agouti Signal Protein produziert, bekommt die Maus ein gelbes Fell und entwickelt Fettleibigkeit, Diabetes und häufig auch Krebserkrankungen. Ohne ektopische Expression des Agouti Signal Proteins hat die Maus eine braune Fellfarbe und keine gesundheitlichen Probleme. Wichtig hierbei ist, dass die gelbe kranke Maus dasselbe Agouti-Gen besitzt wie die braune gesunde Maus. Durch epigenetische Faktoren wird lediglich der Aktivitätszustand des Gens verändert.

Werden gelbe, dicke, kranke Agoutimäuseweibchen nun während der Schwangerschaft mit einem Cocktail von Vitamin B12, Folsäure, Betain und Cholin gefüttert (sog. Methyl-Gruppen-Donatoren, d.h. Substanzen, die vermehrt Methylgruppen zur Verfügung stellen), bringen sie mehrheitlich braune, schlanke und gesunde Junge zur Welt. Das bedeutet, dass über die Ernährung in der Schwangerschaft der Aktivitätszustand bestimmter Gene der Nachkommen beeinflusst wird. Ob diese die Veränderungen wiederum an ihren Nachwuchs weitergeben können, wird kontrovers diskutiert (Cropley et al. 2006; Waterland, Travisano, and Tahiliani 2007).

Werden Agoutimäuseweibchen während der Schwangerschaft dem Umweltgift Bisphenol A ausgesetzt, werden mehr gelbe potentiell kranke Junge geboren als zu erwarten wäre. Dieser Effekt kann allerdings durch eine Nahrungsergänzung mit Methyl-Gruppen-Donatoren wieder kompensiert werden (Dolinoy, Huang, and Jirtle 2007). Bisphenol A wird als Hauptbestandteil



bei der Herstellung von Polycarbonat-Kunststoffen (z. B. für Babyflaschen oder Plastikschüsseln) und Epoxydharzen verwendet und inwieweit Bisphenol A auch bei Menschen epigenetische Veränderungen auslösen kann, ist Thema momentaner wissenschaftlicher Forschung.

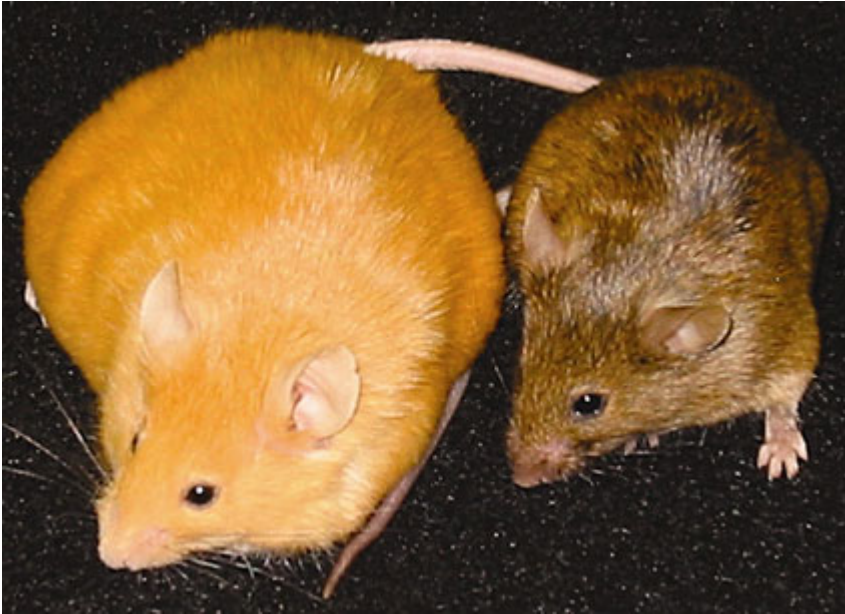


Photo: Robert A. Waterland mit freundlicher Genehmigung

Beide Mäuse besitzen die gleichen Gene. Durch Umweltfaktoren wird auf epigenetischer Ebene der Aktivitätszustand des Agouti-Gens beeinflusst: Bei der einen Maus wird dadurch in allen Zellen das Agouti-Signal-Protein gebildet, so dass sie eine gelbe Fellfarbe bekommt, fettleibig wird und oft auch Diabetes oder eine Krebserkrankung entwickelt.

### **3.2 Warum hat eine Hungersnot Auswirkungen auf die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen?**

Auch in humanen Studien konnte die Bedeutung der Ernährung beziehungsweise der Mangelernährung auf mögliche Krankheitsrisiken aufgezeigt werden.

Bei Menschen, die als Embryonen im Mutterleib einer Hungersnot ausgesetzt waren, wie z.B. im Kriegswinter 1944 in den Niederlanden, wo die Tagesration deutlich unter 1000kcal lag, traten später im Verlauf des Lebens vermehrt Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Übergewicht und Brustkrebs auf. Im Vergleich mit den nicht von der Hungersnot betroffenen Geschwistern konnten Unterschiede im Methylierungsmuster von Genen festgestellt werden, die bekanntermaßen eine Rolle spielen bei Stoffwechselerkrankungen und Wachstum. Sowohl die beobachteten gesundheitlichen Beeinträchtigungen als auch die epigenetischen Veränderungen sind unterschiedlich, je nachdem zu welchem Zeitpunkt in der Schwangerschaft die Hungersnot auftrat und je nachdem ob der Embryo weiblichen oder männlichen Geschlechts war (Tobi 2009). Dies unterstreicht einmal mehr die Komplexität und Sensitivität der menschlichen Entwicklung und die daraus resultierende Störanfälligkeit. Da selbst kurzzeitige, vorübergehende Umwelteinflüsse in der frühen Embryonalentwicklung des Menschen zu anhaltenden Veränderungen der epigenetischen Information führen können, liegt die Vermutung nahe, dass einige der Erkrankungen, die im Erwachsenenalter auftreten, schon während der Zeit im Mutterleib ausgelöst wurden. Es bleibt zu klären, welche

Umwelteinflüsse in der Entwicklungsphase welche epigenetischen Veränderungen zur Folge haben und was die daraus resultierenden phänotypischen und auch pathologischen Konsequenzen sind.

### **3.3 Wie kann Diethylstilbestrol das Krebsrisiko folgender Generationen erhöhen?**

Diethylstilbestrol, ein synthetisches Östrogen, wurde zwei bis vier Millionen schwangeren Frauen zwischen 1940 und 1970 verschrieben, um Fehlgeburten zu verhindern. Bei Töchtern dieser Frauen, die in der Schwangerschaft Diethylstilbestrol eingenommen hatten, traten im Verlauf ihres späteren Lebens vermehrt Tumore der Zervix, der Vagina und Brustkrebs auf sowie Fehlbildungen von Vagina und Uterus, Infertilität und Menstruationsstörungen (McLachlan 2006). Vorläufige Ergebnisse bei der Untersuchung der Kinder von Müttern, die pränatal Diethylstilbestrol ausgesetzt waren, ergaben kein allgemein erhöhtes Krebsrisiko, allerdings wurden mehr Fälle von Eierstockkrebs beobachtet als zu erwarten gewesen wäre. Die statistische Aussagekraft ist hierbei allerdings limitiert, so dass weitere Beobachtungen folgen müssen (Titus-Ernstoff et al. 2008). Neueste Studien zeigen, dass auch Söhne von mit Diethylstilbestrol behandelten schwangeren Frauen unter den Folgen litten: besonders wenn in der Frühschwangerschaft und mit kumulativer Dosis Diethylstilbestrol eingenommen wurde, war das Risiko für die Söhne einen Hodenhochstand zu entwickeln stark erhöht (Palmer et al. 2009).

Versuche an Labormäusen deuten daraufhin, dass der zugrunde liegende Wirkmechanismus epigenetischer Natur ist: im Mausmodell konnte eine veränderte Expression von für die Genitalentwicklung wichtigen Genen, wie bestimmten Hox und Wnt Genen, gezeigt werden. Neonatale Exposition mit Diethylstilbestrol führt auch zu einer Hypomethylierung der Promotorregion der östrogenabhängigen Lactoferrin- und c-fos Gene und damit zu einer Hochregulierung dieser Gene in der Gebärmutter der Mäuse (Li et al. 2003). Die beobachtete Anfälligkeit gegenüber Tumoren wurde sogar an die Nachkommen der folgenden Generationen vererbt. Den dahinter stehenden Wirkmechanismus und die Konsequenzen der anderen Beobachtungen aufzuklären, ist Gegenstand gegenwärtiger Forschung. Ob ähnliche Mechanismen wie bei der Maus auch bei Menschen die Folgen einer Exposition gegenüber Diethylstilbestrol erklären können ist noch zu wenig erforscht. Obgleich dies eher wahrscheinlich ist, gibt es bisher keine Beschreibung epigenetischer Wirkungen von Diethylstilbestrol beim Menschen (Newbold, Padilla-Banks, and Jefferson 2006).

Die Möglichkeit, eine Krankheitsdisposition auf epigenetischer Ebene über mehrere Generationen hinweg zu vererben, erfordert neue Denkansätze und stellt eine Herausforderung für die zukünftige naturwissenschaftliche Forschung dar.

## **4 Warum ist es wichtig die Auswirkungen der Umwelteinflüsse auf das Epigenom zu untersuchen?**

Epigenetische Veränderungen können von einer Generation an die nächste weitergegeben werden. Dies wurde in Tierversuchen eindeutig belegt (siehe oben). Werden auch beim Menschen epigenetische Veränderungen vererbt, können von gegenwärtigen Schädigungen auch noch zukünftige Generationen betroffen sein. Können die schädigenden Einflüsse

reduziert oder sogar vermieden werden, profitieren eventuell auch folgende Generationen davon.

Epigenetische Markierungen können leichter verändert werden als die DNA-Sequenz selbst; sie lassen sich von der Umwelt modulieren und unterliegen entwicklungsabhängigen Schwankungen. Sind die Mechanismen bekannt, die zu gesundheitlichen Schäden führen, kann auf der einen Seite Krankheitsprävention betrieben werden, indem ungünstige Einflüsse gemieden werden und auf der anderen Seite könnte in der Zukunft pharmakologisch oder diätetisch in die epigenetische Regulation eingegriffen und die durch Umwelteinflüsse entstandenen Schäden wieder repariert werden.

Dass ein solcher Eingriff grundsätzlich möglich ist, konnte in Tierversuchen belegt werden:

Das zurzeit am besten untersuchte Beispiel epigenetischer Programmierung durch soziale Umweltfaktoren ist der Einfluss mütterlicher Brutpflege bei Ratten. Nachkommen von Rattenweibchen mit überdurchschnittlicher Brutpflege haben im Vergleich zu Nachkommen von Weibchen mit unterdurchschnittlicher Brutpflege eine veränderte DNA-Methylierung im Gen für den Glukokortikoidrezeptor im Gehirn (Hippocampus), und zeigen eine veränderte Stressantwort. Die beobachteten Veränderungen blieben bis ins Erwachsenenalter bestehen; sie sind aber dennoch potentiell reversibel: Werden die erwachsenen Nachkommen von Rattenweibchen mit unterdurchschnittlicher Brutpflege nämlich mit Trichostatin A, einem Histon-Deazetylase-Inhibitor, behandelt, so ändern sich die epigenetischen Markierungen am Glukokortikoidrezeptorgen, so dass sie sich – genau wie Stressantwort selbst – nicht mehr von denen erwachsener Nachkommen von Weibchen mit überdurchschnittlicher Brutpflege unterscheiden. Dieser Befund belegt eindrucksvoll die Reversibilität der frühkindlich bewirkten Verhaltensweisen durch pharmakologische Modulation des Epigenoms im Erwachsenenalter (Szyf 2009).

## **5 Welche Probleme gilt es zu meistern?**

Eine der zu bewältigenden Schwierigkeiten ist die Tatsache, dass epigenetische Veränderungen sich über die Jahre anhäufen können und erst in Kombination beispielsweise eine Krankheit auslösen. Dies macht es sehr schwer, den einzelnen epigenetischen Modifikationen ein „Krankheitspotential“ zuzuordnen.

Außerdem besitzt der Mensch eine große genetische Variation: es gibt zwischen den einzelnen Menschen Unterschiede im epigenetischen Muster. Das erschwert die Unterscheidung, ob die beobachtete epigenetische Modifikation verantwortlich für eine Erkrankung bzw. für eine Anfälligkeit ist oder ob sie nur Ausdruck der interindividuellen genetischen Variation ist.

Als weitere Schwierigkeit kommt hinzu, dass epigenetische Veränderungen auch als Reaktion auf eine Erkrankung entstehen können. Eine beobachtete epigenetische Veränderung kann entweder an der Entstehung der Krankheit beteiligt sein, also in ursächlichem Zusammenhang stehen oder sie kann lediglich eine Folge der Erkrankung darstellen, folglich als Reaktion entstanden sein.

Hinzu kommt die Gewebespezifität: Jeder Zelltyp hat seine eigenen epigenetischen Markierungen. Das heißt auch, dass es nicht ausreicht, an einer Zellart das Epigenom des Menschen zu erforschen, sondern dass unterschiedliche Zelltypen untersucht werden müssen.

Ein schädigender Umwelteinfluss kann beispielsweise an einer Hautzelle eine epigenetische Modifikation bedingen, die eine bestimmte Erkrankung fördert, die aber unentdeckt bleibt, wenn z.B. Blutzellen auf epigenetische Veränderungen hin untersucht werden. Andersherum kann allerdings auch eine mögliche epigenetische Veränderung beispielsweise bei einem weißen Blutkörperchen zu einer Störung führen, während sie in einem anderen Zelltyp keine Konsequenz hätte.

Diese Problematik ist auch für die epigenetische Therapie von Bedeutung: eine epigenetische Modulation, die der einen Zelle nutzt, schadet einer anderen eventuell. Deswegen liegt ein Fokus der wissenschaftlichen Forschung auf diesem Gebiet auf der effektiven Übermittlung der Medikamente zu den Zielzellen.

## **6 Fazit - Welche Chancen bietet die Zukunft?**

Um die Gesundheit des Menschen zu verbessern, ist es eine Aufgabe für die Zukunft, folgende Fragen zu beantworten:

- Welche Umwelteinwirkung bedingt welche epigenetische Modulation und welche Konsequenz entsteht daraus für die menschliche Gesundheit?
  - Können bei den Menschen, die bestimmten Umwelteinflüssen ausgesetzt sind, Veränderungen im Epigenom nachgewiesen und längerfristig auch behoben werden?
  - Ist eine Krankheitsprävention möglich, indem die Erkennung einer für die menschliche Gesundheit schädlichen epigenetischen Veränderung möglichst früh stattfindet?

Fortschritte auf dem Gebiet der Epigenetik ermöglichen es eventuell in der Zukunft, die medizinische Diagnostik und Therapie effizienter zu gestalten, indem das epigenetische Profil jedes einzelnen Menschen besser berücksichtigt wird, zum Beispiel:

### **bei der personalisierten Medizin**

Interindividuelle Unterschiede für bestimmte Krankheitsanfälligkeiten können verschiedene Ursachen haben. Ein Beispiel sind genetische Mutationen in Genen, die bei Entgiftungsprozessen eine Rolle spielen. Aber auch epigenetische Veränderungen können die Krankheitsdisposition beeinflussen. Da diese durch Umwelteinflüsse moduliert werden können, ist es auf der einen Seite entscheidend, die zugrunde liegenden Mechanismen zu entschlüsseln und auf der anderen Seite eröffnet sich durch die potentielle Reversibilität epigenetischer Veränderungen die Möglichkeit, therapeutisch einzugreifen.

Die Ursachen für epigenetische Unterschiede zwischen einzelnen Menschen können zum einen bedingt sein durch genetische Unterschiede, sie können sich aber auch aus einer unterschiedlichen Exposition gegenüber Umweltfaktoren wie zum Beispiel chemischen Noxen, Verhaltenseinflüssen oder Ernährungsgewohnheiten ergeben. Dies ist für eine personalisierte Medizin mit präziserer Abstimmung der Therapie auf das genetische und epigenetische Profil jedes einzelnen Patienten in der Zukunft entscheidend.

### **als Effektmarker**

Epigenetische Markierungen könnten in der umweltmedizinischen Diagnostik als biologischer Effektmarker dienen und damit könnte die individuelle sehr unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Umweltnoxen objektiviert werden.

Für die toxikologische Bewertung von für die menschliche Gesundheit relevanten Substanzen könnte die Epigenetik zukünftig von Bedeutung sein. Bei der Beurteilung wäre dann nicht nur die Frage zu klären, ob ein bestimmter Stoff die DNA schädigt, sondern auch ob er epigenetische Veränderungen auslösen kann.

Weiterführende Erkenntnisse auf dem Gebiet der Epigenetik bieten die Chance für bislang nicht erklärbare Beobachtungen und Phänomene eine wissenschaftliche Erklärung zu liefern.

Folgende Ansätze, Studien und Forschungsprojekte sind für die Realisierung der Ziele von Bedeutung:

### **6.1 Interdisziplinäre Zusammenarbeit**

Um herauszufinden, wie Umwelteinflüsse das Epigenom bezüglich Krankheit oder Gesundheit beeinflussen können und um eine Aufklärung auf molekularer Ebene zu leisten, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Fachrichtungen wie Biologen, Medizinern und Informatikern notwendig.

### **6.2 Errichtung eines Netzwerks Umwelt und Epigenetik**

Eine Aufgabe für die Zukunft stellt die Errichtung eines Netzwerks dar zur besseren Koordination und Zusammenführung vorhandener Daten bezüglich umweltbedingter epigenetischer Veränderungen. Im „Epigenome-network of Excellence“ arbeiten beispielsweise viele Forschungsgruppen, die sich mit Epigenetik beschäftigen, zusammen. Auch gibt es große Datenbanken, die zum Beispiel DNA-Methylierungen zusammenfassen (siehe unten stehende Links). Doch es fehlt an der Koordination und Bündelung der Daten bezüglich epigenetischer Modulationen, die speziell als Reaktion auf Umwelteinwirkungen entstehen. Es ist schon bei einigen Umweltnoxen bekannt, dass sie das Epigenom beeinflussen, wie z.B. bei Benzol (siehe oben); es werden aber durch die rasante Forschung auf diesem Gebiet in den nächsten Jahren noch viele weitere Substanzen und entsprechende epigenetische Mechanismen hinzukommen. Das Ziel eines solchen Netzwerks wäre, eine bessere Vergleichbarkeit der Forschungsdaten zu schaffen, mögliche Parallelen beim Wirkmechanismus aufzudecken und doppelte Forschung zu vermeiden.

### **6.3 Prospektive Studien**

Als weitere große Zukunftsaufgabe sind prospektive Studien nötig, um Korrelationen zwischen Umweltnoxe und dazugehöriger epigenetischer Modifikation aufzudecken. Da Embryonen und Feten besonders sensibel auf schädigende Umwelteinflüsse reagieren und epigenetische Markierungen früh etabliert werden, wäre es wichtig, schädigende Einflüsse schon vor der Geburt zu erfassen. Wie die Folgen der Hungersnot im Kriegswinter 1944 in den Niederlanden zeigen (siehe oben), können epigenetische Modulationen, die zu diesem Zeitpunkt entstanden sind, ein Leben lang erhalten bleiben. Eventuell werden sie – wie im Tiermodell bereits gezeigt

– auch beim Menschen an kommende Generationen weitervererbt und können damit Auswirkungen auf die Gesundheit und Krankheitsanfälligkeit folgender Generationen haben.

In einer Kohortenstudie könnte beispielsweise eine definierte Gruppe von Personen mit und ohne Exposition gegenüber bestimmten Umweltfaktoren schon vor der Geburt erfasst werden. Entsprechende epigenetische Veränderungen würden im Beobachtungsverfahren über viele Jahre gesammelt und könnten mit dem Krankheitsstatus der Personen über die Zeit hinweg korreliert werden.

## 6.4 Epigenetische Grundlagenforschung

Ein Ziel der epigenetischen Grundlagenforschung ist die fehlende Verbindung zu entschlüsseln, wie die durch Umwelteinflüsse bedingten epigenetischen Modulationen mit einer möglichen Krankheitsauslösung in Zusammenhang stehen. Für viele Umwelttoxine sind epigenetische Veränderungen beschrieben, doch nur bei wenigen ist klar, wie sie an der Krankheitsentstehung beteiligt sind.

**Die DNA-Sequenz im Zusammenspiel mit epigenetischen Merkmalen reguliert die Genfunktion und bestimmt den Phänotyp des Menschen. Dabei wird das Epigenom durch sich im Lauf des Lebens ständig ändernde Umwelteinflüsse beeinflusst. Die Epigenetik zeigt daher eine Möglichkeit auf, wie aus einer vorübergehenden Exposition gegenüber einem Umweltgift dauerhafte phänotypische Effekte resultieren können.**

**Mit Ausweitung der Forschung auf diesem Gebiet entstehen neue Ansätze, die für das Verständnis von Krankheit und Gesundheit und damit auch für die zukünftige Umwelt- und Gesundheitspolitik von Bedeutung sind.**

## 7 Weiterführende Internetseiten

<http://www.epigenome-noe.net/>

The Epigenome Network of Excellence: europäischer Zusammenschluss epigenetisch tätiger Wissenschaftler

<http://www.epigenome.eu/>

mehrsprachige wissenschaftliche Informationen für die Öffentlichkeit zum Thema Epigenetik

<http://www.epigenome.org/>

Das "Human Epigenome Project" hat als Ziel, genomweite DNA-Methylierungsmuster in allen menschlichen Geweben zu identifizieren und zu interpretieren.

## 8 Weiterführende Literatur

Anway, M. D., et al. "Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility." *Science* 308.5727 (2005): 1466-69.

Anway, M. D., C. Leathers, and M. K. Skinner. "Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease." *Endocrinology* 147.12 (2006): 5515-23.



- Balada, E., J. Ordi-Ros, and M. Vilardell-Tarres. "Molecular mechanisms mediated by human endogenous retroviruses (HERVs) in autoimmunity." *Rev.Med.Virol.* 19.5 (2009): 273-86.
- Bollati, V., et al. "Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene." *Cancer Res.* 67.3 (2007): 876-80.
- Bultman, S. J., E. J. Michaud, and R. P. Woychik. "Molecular characterization of the mouse agouti locus." *Cell* 71.7 (1992): 1195-204.
- Cropley, J. E., et al. "Germ-line epigenetic modification of the murine A<sub>vy</sub> allele by nutritional supplementation." *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 103.46 (2006): 17308-12.
- Dolinoy, D. C., D. Huang, and R. L. Jirtle. "Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development." *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 104.32 (2007): 13056-61.
- Ellis, L., P. W. Atadja, and R. W. Johnstone. "Epigenetics in cancer: targeting chromatin modifications." *Mol Cancer Ther* 8.6 (2009): 1409-20.
- Feinberg, A. P. "Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease." *Nature.* 447.7143 (2007): 433-40.
- Li, S., et al. "Neonatal diethylstilbestrol exposure induces persistent elevation of c-fos expression and hypomethylation in its exon-4 in mouse uterus." *Mol Carcinog* 38.2 (2003): 78-84.
- McLachlan, J. A. "Commentary: prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES): a continuing story." *Int J Epidemiol.* 35.4 (2006): 868-70.
- Newbold, R. R., E. Padilla-Banks, and W. N. Jefferson. "Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations." *Endocrinology* 147.6 (2006): S11-S17.
- Ng, K., et al. "Xist and the order of silencing." *EMBO Rep.* 8.1 (2007): 34-39.
- Owen, C. M. and J. H. Jr Segars. "Imprinting disorders and assisted reproductive technology." *Semin Reprod Med* 27.5 (2009): 417-28.
- Palmer, J. R., et al. "Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study." *Environ Health.* 8:37 (2009).
- Payer, B. and J. T. Lee. "X chromosome dosage compensation: how mammals keep the balance." *Annu Rev Genet* 42 (2008): 733-72.
- Reik, W. "Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development." *Nature.* 447 (2007): 425-32.
- Schreier W.J., et al. "Thymine Dimerization in DNA is an ultrafast photoreaction." *Science* 315 (2007): 625-29.
- Szyf, M. "Dynamisches Epigenom als Vermittler zwischen Umwelt und Genom." *Medizinische Genetik* 21 (2009): 7-13.
- Titus-Ernstoff, L., et al. "Offspring of women exposed in utero to diethylstilbestrol (DES): a preliminary report of benign and malignant pathology in the third generation." *Epidemiology* 19.2 (2008): 251-57.

27. April 2010

Tobi, E. W. "DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific." *Human Mol Gen* 18:21 (2009) 4046-4053.

Waterland, R. A., M. Travisano, and K. G. Tahiliani. "Diet-induced hypermethylation at agouti viable yellow is not inherited transgenerationally through the female." *FASEB J.* 21.12 (2007): 3380-85.