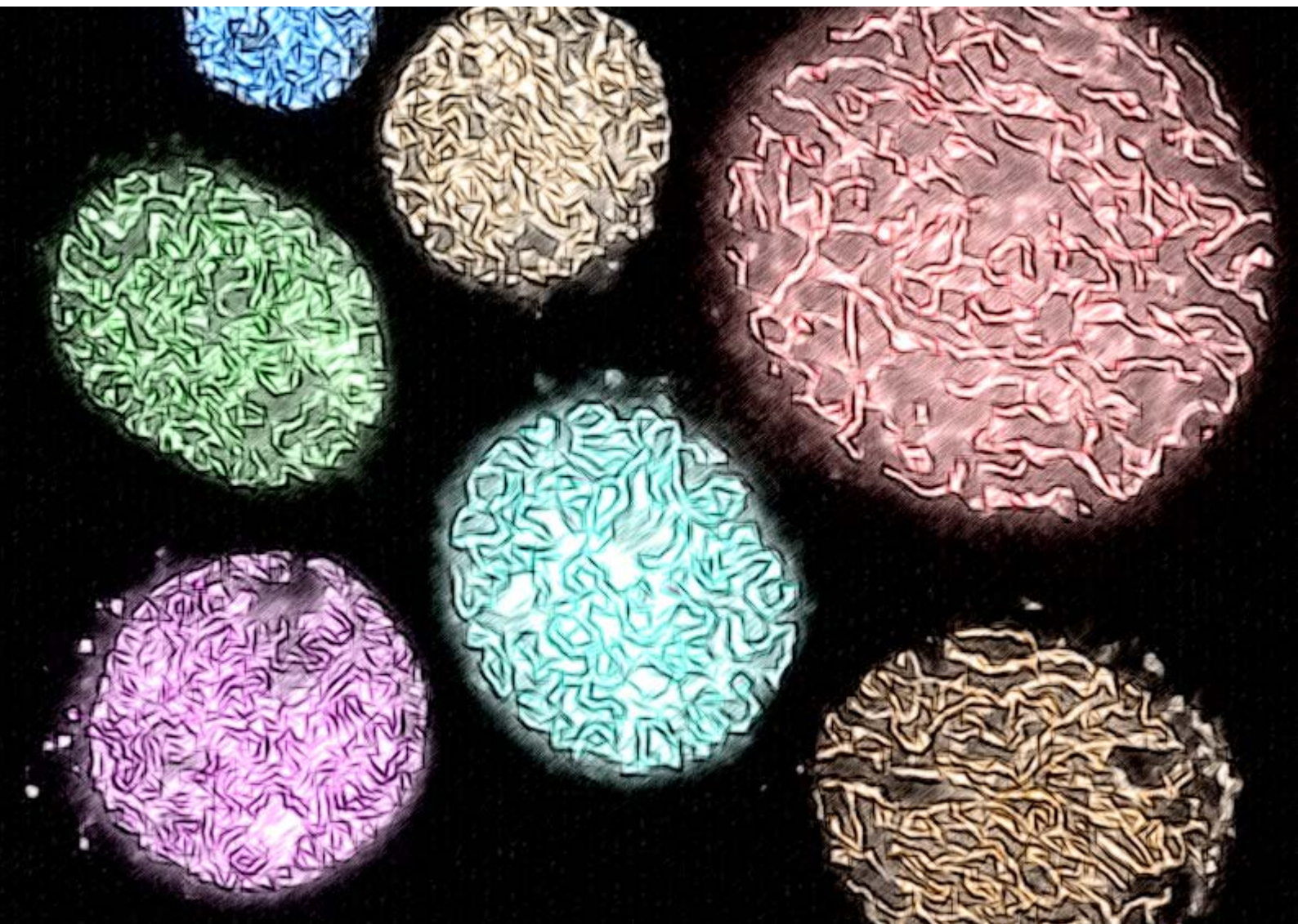


epigenetik

das neueste aus einem der wichtigsten forschungsgebiete unserer zeit



intro



Foto: Manfred Wlfr

Im ersten *Newsletter Epigenetik*, erschienen im April 2010, meldete ich die Gründung des *International Human Epigenome Consortium IHEC*. Schon 2008 hatten die US-Amerikaner das Potenzial der systematischen Erfassung ganzer Epigenome, der Epigenomik, erkannt und die *Epigenomics Roadmap* gestartet. Deutschland folgte im Herbst 2012 mit dem *Deutschen Epigenom-Programm DEEP*.

Die Mitherausgeber Jörn Walter und Alexander Meissner haben in Editorials an dieser Stelle bereits auf die Bedeutung der Programme hingewiesen. Jetzt war Meissner sogar an einer Studie beteiligt, die belegt, dass das Geld gut angelegt ist: Mit Kollegen und unterstützt von der *Epigenomics Roadmap* kartierte er die gesamten Methylierungen zahlreicher Genome und fand heraus, dass sich im Laufe der Zeit nur ein gutes Fünftel aller für die DNA-Methylierung vorgesehener Stellen verändert. Wer in Zukunft dieses epigeneti-

sche Schaltersystem untersuchen möchte, kann sich also auf einen kleinen Teil beschränken (siehe Seite 6).

Auch ansonsten bietet dieser Newsletter die gewohnt bunte Mischung und zeigt einmal mehr, was für ein attraktives und wichtiges Gebiet die Epigenetik ist. Die Auswahl der richtigen Studien fällt mir als Autor zunehmend schwer. Allzu gerne hätte ich noch Steve Horvaths Analyse öffentlich zugänglicher epigenetischer Daten erwähnt, mit deren Hilfe er einen Algorithmus fand, der das Alter von Zellen anhand ihres DNA-Methylierungsmusters erstaunlich genau vorhersagen kann (*DNA methylation age of human tissues and cell types, Genome Biology 14, 21.10.2013*).

Ich wäre auch gerne auf eine Studie mit Beteiligung des *Jaenisch-Labs* in Boston eingegangen, die eine Verbindung zwischen Epigenetik, dem Gedächtnis und der Entstehung einer Posttraumatischen Belastungsstörung aufzeigt (*Rudenko et al.: Tet1 is critical for neuronal activity-regulated gene expression and memory extinction, Neuron 79, 18.09.2013*).

Aber zum Glück gibt es ja dieses *Intro*, in dem ich auf diese wichtigen Arbeiten immerhin kurz hinweisen kann.

Herzlich, Ihr Peter Spork

inhalt

grundlagenforschung ----- 4

„Kleine Würmer“ stützen Chromatin
 Gedächtnisverlust im Alter epigenetisch bedingt?
 Was uns dick macht
 Epigenetischer Geschlechts-Schalter
 Sport verändert Epigenom von Fettzellen
 Ist chronische Aggressivität epigenetisch programmiert?
 Wie rauchende Schwangere das Allergierisiko ihrer Kinder erhöhen
 Der wandelbare Teil des Methyloms
 Gebrochene Herzen früh erkennen
 Was die Gene nach der Befruchtung unterdrückt

onkologie ----- 8

Soja schützt vielleicht vor Darmkrebs
 Epigenetik des aggressiven Brustkrebses
 ALL ist auch eine epigenetische Krankheit
 Epigenetisches Mittel hilft Viren im Kampf gegen Krebs

wirtschaft, projekte & medien ----- 10

Gehirn, Geist und Epigenetik
 „Rising Star“ der Diabetesforschung
 Epigenetik-Interview in Frauenzeitschrift

personalien ----- 10

termine ----- 11

impressum ----- 12

grundlagenforschung

„Kleine Würmer“ stützen Chromatin

Antonio Tedeschi et al.: Wapl is an essential regulator of chromatin structure and chromosome segregation. Nature 501, 26.09.2013, S. 564-568.

Etwa zwei Meter DNA-Faden müssen in jedem der winzig kleinen Kerne menschlicher Zellen so verpackt werden, dass eine effektive Regulation der Gene möglich bleibt. Dazu bindet das Erbgutmolekül an Histon-Eiweiße und bildet das so genannte Chromatin. Deswegen beeinflusst wiederum epigenetisch die Aktivierbarkeit der Gene. Nun fand ein internationales Forscherteam einen Eiweiß-Komplex, der außerdem

wie ein Skelett die Chromosomen stützt und ebenfalls die Struktur des Chromatins verändern kann. Er heißt *Cohesin*, und man wusste bislang nur, dass er bei der Zellteilung eine wichtige Rolle spielt.

Die Forscher um Jan-Michael Peters aus Wien analysierten Mäuse, die ein bestimmtes, an *Cohesin* bindendes Eiweiß namens *Wapl* nicht mehr erzeugten. Ohne diese Substanz bildeten DNA und *Cohesin* eine besonders starre, dicht gepackte Allianz und die Gene waren weniger gut ablesbar. Unter dem Mikroskop wurden längliche Strukturen sichtbar, die die Forscher „Vermicelli“ taufte, was „kleine Würmer“ bedeutet (siehe Titelbild). Gleichzeitig war die Embryonalentwicklung der Tiere gestört. |

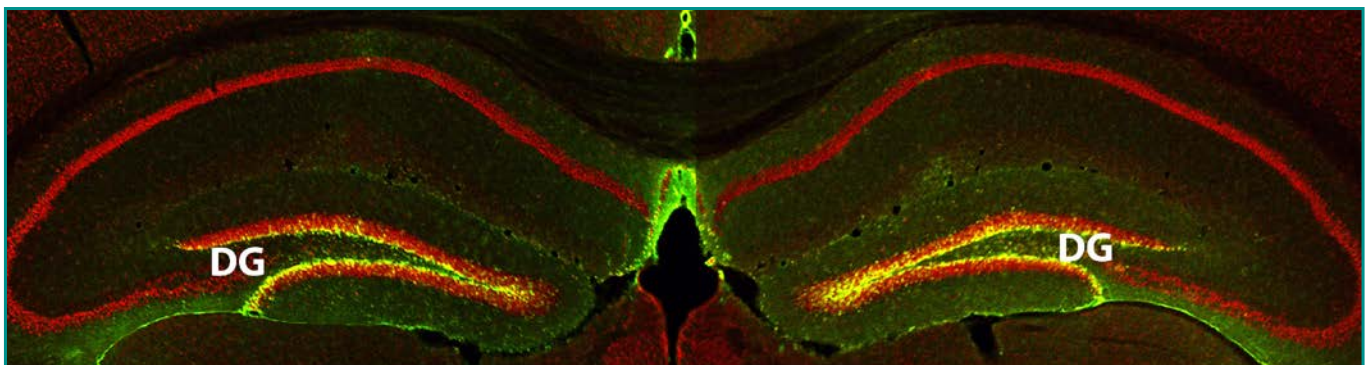
Gedächtnisverlust im Alter epigenetisch bedingt?

Elias Pavlopoulos et al.: Molecular mechanism for age-related memory loss: The histone-binding protein RbAp48, Science Translational Medicine 5, 28.08.2013, 200ra115.

Hirnforscher um den Nobelpreisträger Eric Kandel, New York, entdeckten, dass ein bestimmtes Eiweiß eine zentrale Rolle bei der abnehmenden Gedächtnisleistung älterer Menschen spielt. Die Substanz heißt *RbAp48* und wird in bestimmten Zellen einer für das Gedächtnis wichtigen Hirnregion namens *Hippocampus* mit zunehmendem Alter immer weniger gebildet. *RbAp48* ist ein epigenetisches Enzym, denn es bindet an Histone, beeinflusst deren Acetylierung und somit

die Aktivierbarkeit von Genen, die auf der DNA in der Nähe dieser Histone codiert sind.

Mit dem Gedächtnisverlust ging in Experimenten mit Mäusen folglich auch eine Abnahme der Histonacetylierung in den Zellen des *Hippocampus* einher. Und beide Prozesse ließen sich durch eine künstliche Aktivierung des Gens für *RbAp48* sogar umkehren. Kandel betont, man habe nun „ein neues Ziel für die Erforschung, Diagnose und Therapie altersbedingter Gedächtnisschwäche gefunden“. Zudem sei offensichtlich, dass es sich dabei um einen Prozess handele, der völlig unabhängig von der Alzheimerschen Krankheit ablaufe. |



Im Gyrus Dentatus (DG) des Hippocampus im Gehirn von alten Mäusen wurde das Gen für das Eiweiß *RbAp48* heraufreguliert, so dass die Zellen besonders viel dieser Substanz bildeten (gelb). Das brachte die Gedächtnisleistung der Mäuse wieder zurück auf das Niveau junger Tiere.

Was uns dick macht

Frédéric Guénard et al.: Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery. PNAS 110, 09.07.2013, S. 11439-11444.

Zumindest teilweise scheint die oft als Fettsucht-Epidemie bezeichnete Zunahme übergewichtiger Menschen auf eine häufiger werdende negative epigenetische Prägung des Stoffwechsels im Mutterleib zurückzugehen. Diesen Verdacht bestätigt nun eine neue Studie: Ein Team um Marie-Claude Vohl, Kanada, analysierte epigenetische Markierungen am Erbgut von 50 Kindern. Diese stammten von insgesamt 20 Müttern, die wegen einer Fettsucht einen Magen-Bypass erhalten hatten. Die Hälfte der Kinder war deshalb als Embryo einem deutlich höheren Nahrungsangebot ausgesetzt – und zudem auch später im Leben eher übergewichtig

– als ihre jüngeren Geschwister, obwohl die Mutter noch immer die Gleiche war.

Die epigenomische Analyse der Kinder erbrachte Erstaunliches: An insgesamt 5.698 Genen fanden die Forscher in Blutzellen aus beiden Gruppen systematische Unterschiede bei den epigenetischen Markierungen. Zudem zeigte sich, dass viele der epigenetisch anders markierten Gene tatsächlich mehr oder weniger aktiv waren. Zu guter Letzt entdeckten die Forscher unter den betroffenen Genen auch einige, die am Stoffwechsel und der Entstehung der typischen Krankheiten stark Übergewichtiger beteiligt sind. Vohl und Kollegen bewerten ihre Arbeit als „einmalige klinische Studie“, denn sie demonstrierte, dass eine effektive Behandlung der Mutter bei den Kindern „dauerhaft nachweisbar ist“, und zwar beim Blick auf die Schalter an den Genen. |

Epigenetischer Geschlechts-Schalter

Shunsuke Kuroki et al.: Epigenetic regulation of mouse sex determination by the histone demethylase Jmjd1a. Science 341, 06.09.2013, S. 1106-1109.

Besitzen sie ein Y-Chromosom, entwickeln sich Säugtiere im Allgemeinen zu Männchen. Dazu benötigen sie allerdings auch eine intakte epigenetische Maschinerie. Eine zentrale Rolle spielt dabei das Enzym *Jmjd1a*, das Methylgruppen am Histon Nummer drei

(*H3K9*) entfernt und Gene so in einen aktivierbaren Zustand schaltet. Das betrifft auch das Gen *Sry*, das auf dem Y-Chromosom sitzt, und im aktiven Zustand die Entwicklung des männlichen Geschlechts über Signale zur Produktion der Hoden anstößt.

Nun erzeugte ein internationales Forscherteam Mäuse mit Y-Chromosom, die kein *Jmjd1a* bilden konnten. Diese Tiere waren nicht in der Lage, das geschlechtsbestimmende Gen *Sry* auf epigenetischem Weg zu aktivieren und entwickelten sich deshalb zu Weibchen, von denen einige sogar fruchtbar waren. |

Sport verändert Epigenom von Fettzellen

Tina Rönn et al.: A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. PLOS Genetics 9, 27.06.2013, e1003572.

Epigenetische Schalter lassen sich auch durch Änderungen des Lebensstils verstellen. Am Beispiel Sport bestätigten das jetzt Epigenetiker um Charlotte Ling, Schweden. Sie verordneten 23 unспортlichen Männern ein sechsmonatiges Trainingsprogramm. Dann verglichen sie epigenetische Marker in Fettzellen, die vor und nach dem Zeitraum entnommen worden waren. Ein Unterschied fand sich an 7.663 Genen, darunter 18, deren Aktivität bekanntermaßen das Übergewichtsrisiko beeinflussen und 21, die schon länger mit Typ-2-Diabetes in Verbindung gebracht werden. Und immerhin bei sechs dieser Gene hatte das Umlagen der epigenetischen Schalter auch nachweislich einen Einfluss auf ihre Aktivität. „Unsere Studie zeigt direkt die positive Wirkung von Bewegung“, sagt Ling, denn „das epigenetische Muster an den Genen, die für die Körperfett-speicherung verantwortlich sind, verändert sich.“ Die neuen Daten bestätigen Ergebnisse, nach denen schon 20 Minuten körperliches Training epigenetische Veränderungen in Muskelzellen bewirken (siehe *Newsletter Epigenetik 02/2012*). |

Ist chronische Aggressivität epigenetisch programmiert?

Nadine Provençal et al.: Differential DNA methylation regions in cytokine and transcription factor genomic loci associate with childhood aggression. PLOS One 8, 19.08.2013, e71691.

Manche Jungen verhalten sich während ihrer gesamten Kindheit und Jugend ungewöhnlich aggressiv. Jetzt konnten Forscher aus Kanada bei solchen Menschen selbst dann noch epigenetische Besonderheiten in Blutzellen nachweisen, wenn sie längst erwachsen waren. Die Gene für bestimmte Entzündungs-Botenstoffe (*Cytokine*) sind anders mit Methyl-

gruppen besetzt als bei Menschen mit unauffälliger Jugend. Eine frühere Studie hatte bereits gezeigt, dass sich auch die Menge der *Cytokine* im Blut bei beiden Gruppen unterscheidet. Bekannt ist zudem, dass chronische Aggressivität oft bei Jungen auftritt, deren Mütter während der Schwangerschaft und in der Zeit nach der Geburt psychische Probleme hatten oder drogenabhängig waren. Die Forscher vermuten nun, dass negative Erfahrungen aus der Zeit rund um die Geburt ein aggressiv machendes, epigenetisches Programm aktiviert haben, in dem die frühkindliche Erfahrung gespeichert ist. Zukünftige Präventionsprogramme sollten deshalb bereits während der Schwangerschaft ansetzen. |

Wie rauchende Schwangere das Allergierisiko ihrer Kinder erhöhen

Gunda Herberth et al.: Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 23.08.2013, Online-Vorabpublikation.

Dass es das Allergierisiko des Kindes erhöht, wenn die Mutter während der Schwangerschaft raucht, ist statistisch belegt. Jetzt konnten deutsche Forscher zeigen, welcher epigenetische Mechanismus daran vermutlich beteiligt ist: Gunda Herberth und Kollegen ermittelten, dass im Nabelschnurblut und im Blut der rauchenden Mutter die Zellen besonders viel Mikro-RNA vom Typ 223 erzeugen. Diese epigenetischen Botenmoleküle spielen eine Rolle bei der Regulation bestimmter Immunzellen (*Treg-Zellen*), die einen wichtigen Schutz vor Allergien bieten. Und tatsächlich zeigte sich, dass die Kinder, die viel *Mikro-RNA-223* ausgesetzt waren, besonders wenige *Treg-Zellen* bildeten und zudem in den ersten drei Jahren ihres Lebens ein erhöhtes Allergierisiko hatten. |

Der wandelbare Teil des Methyloms

Michael J. Ziller et al.: Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. Nature 500, 22.08.2013, S. 477-481.

Ein deutsch-amerikanisches Epigenetikerteam um Alexander Meissner, Harvard, wollte herausfinden, an welchen Stellen des Erbguts sich die DNA-Methylierung im Laufe der Entwicklung menschlicher Zellen verändert. Dabei zeigte sich, dass der größte Teil dieses zentralen epigenetischen Schaltersystems stabil bleibt. Die aufwändige, vom US-amerikanischen *Epigenomics Roadmap Program* unterstützte Analyse von 42 kompletten Genomsätzen aus 30 verschiedenen Zelltypen und Geweben brachte einen wichtigen neu-

en Einblick in die Dynamik der epigenetischen Regulation: Knapp vier Fünftel aller so genannten CpG-Inseln, an denen DNA-Methylierung vor allem stattfindet, tragen danach eine Methylgruppe. Von diesen bleibt der größte Teil zeitlebens unverändert.

Letztlich finden im Laufe der normalen Entwicklung nur an 21,8 Prozent der CpG-Inseln dynamische epigenetische Veränderungen statt. Dabei geht der Trend mit zunehmender Reifung der Zellen klar in Richtung Abnahme von DNA-Methylierungen: Stammzellen besitzen am meisten Methylierungen, ausgereifte Körperzellen am wenigsten und Krebszellen noch weniger. Vermutlich werden auf diesem Weg zunehmend Gene aktivierbar gemacht, die der Zelle spezifische Aufgaben zuweisen. Meissner und Kollegen schlagen vor, sich in Zukunft bei der epigenomischen Analy-

se der DNA-Methylierungen menschlicher Zellen auf jene 21,8 Prozent „unterschiedlich methylierter Regionen“ zu beschränken, an denen sich die Identität der Zelle offensichtlich niederschlägt. |

Gebrochene Herzen früh erkennen

Milosz Jaguszewski et al.: A signature of circulating microRNAs differentiates Takotsubo Cardiomyopathy from acute myocardial infarction. European Heart Journal, 17.09.2013, Online-Vorabpublikation.

Jeder vierzigste Mensch mit Verdacht auf Herzinfarkt leidet tatsächlich unter dem „Syndrom des gebrochenen Herzens“, auch Takotsubo-Kardiomyopathie genannt. Anders als beim Herzinfarkt wird das Herz dabei allerdings wieder vollständig gesund, so dass schon nach kurzer Zeit keine medizinische Behandlung mehr nötig ist. Leider war es bislang nur möglich, die korrekte Diagnose mit Hilfe einer Herzkatheter-Untersuchung zu stellen. Doch jetzt fand ein internationales Forscherteam eine epigenetische Signatur des „gebrochenen Herzens“, die in Zukunft bei der Diagnose helfen könnte. Der Gehalt von vier bestimmten im Blut zirkulierenden Mikro-RNAs reiche als „robuster Biomarker“ aus, um die beiden Leiden mit den unterschiedlichen langfristigen Prognosen zuverlässig voneinander zu unterscheiden, schreiben die Forscher. |

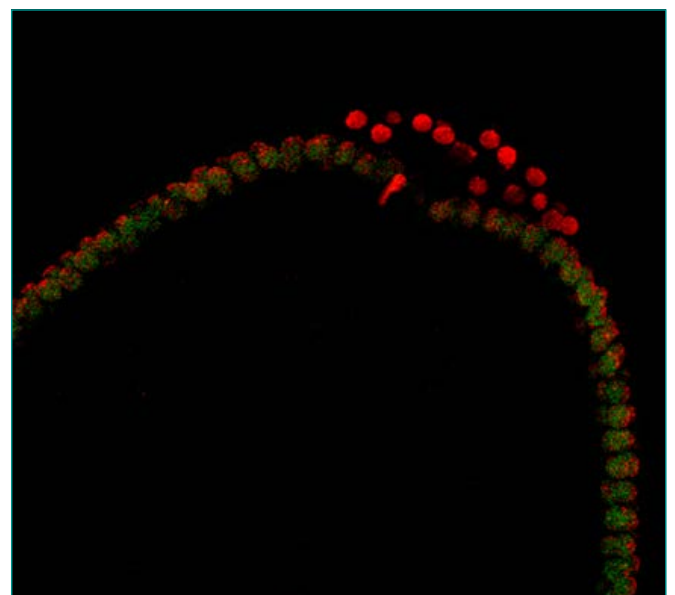
Was die Gene nach der Befruchtung unterdrückt

Salvador Pérez-Montero et al.: The embryonic linker Histone H1 variant of Drosophila, dBigH1, regulates zygotic genome activation. Developmental Cell 26, 30.09.2013, S. 578-590.
Giorgio Siliaco & John W. Tamkun: A histone timer for zygotic genome activation. Developmental Cell 26, 30.09.2013, S. 558-559.

Während der ersten Zellteilungen direkt nach der Befruchtung eines Eis sind dessen Gene noch vollkommen inaktiv. Verantwortlich dafür sind besondere Formen des so genannten H1-Histons, das anders als andere Histone nicht zur Bildung der Nukleosomen genannten Eiweißkügelchen beiträgt, um die sich die DNA mehr oder weniger fest wickeln kann. H1-Histone heften hingegen Nukleosomen aneinander und sorgen so für eine besonders feste Packung des Chromatins genannten DNA-Eiweiß-Gemischs.

Bei den ersten Zellteilungen ist das Chromatin dabei so fest gepackt, dass keine Gene aktivierbar sind. Doch während man bei vielen Tieren und beim Menschen bereits weiß, welche H1-Varianten diese Aufgaben übernehmen, wurden sie bei der Fruchtfliege *Drosophila* erst jetzt entdeckt: Bis zur dreizehnten Zellteilung unterbindet das Histon *dBigH1* die Genaktivität,

danach wird es durch gewöhnliches H1 ersetzt und das Genom kann seine routinemäßige Aufgaben beginnen. Ein begleitender Kommentar kommt zum Schluss, das neu entdeckte Eiweiß werde „eine Fülle neuer Informationen über die Bedeutung der H1-Histone für die Entwicklung des Lebens liefern.“ |



Das embryonale Histon H1, *dBigH1* (rot) garantiert bei Fruchtfliegen die Lebensfähigkeit während der ersten Zellteilungen.

onkologie

Soja schützt vielleicht vor Darmkrebs

Yukun Zhang et al.: DNA methylation and histone modification of Wnt genes by genistein during colon cancer development. Carcinogenesis 34, 08/2013, S. 1756-1763. Benjamin Goepfert et al.: Global alterations of DNA methylation in cholangiocarcinoma targets the Wnt signaling pathway. Hepatology, 03.09.2013, Online-Vorabpublikation.

Dass der Sojabohneninhaltsstoff Genistein die Epigenetik von Zellen verändern kann, ist bekannt. Soja und Sojabohnenprodukte wie Tofu galten deshalb schon länger als potenzieller Bestandteil einer präventiven, vor Krebs schützenden Nahrung. Jetzt haben Ernährungsforscher aus den USA diese These in Experimenten mit Ratten eindrucksvoll untermauert: Sie fütterten Ratten zeitlebens mit genisteinreicher Kost, gaben einigen von ihnen dann eine krebseregende Substanz und fütterten anschließend nur die Hälfte dieser Ratten weiterhin mit Sojaprodukten. Dann analysierten sie in den Darmzellen aller Tiere die Aktivität dreier Gene, die an der Bildung des krebsfördernden Botenstoffs *Wnt* beteiligt sind. Bei den Ratten, die normales Futter erhielten, stieg die Aktivität dieser Gene an, bei den Nagern, die weiterhin viel Genistein erhielten, blieb sie dagegen auf dem Niveau jener Tiere, die gar nicht erst vergiftet worden waren.

Die molekularbiologische Analyse der Darmzellen ergab, dass das Genistein bei den vergifteten Zellen gleich an mehreren epigenetischen Schaltern gedreht hatte. Die Histone waren verändert und die DNA war an einigen Stellen stärker mit Methylgruppen versehen. Dadurch waren das wachstumsfördernde *Wnt*-Signal – und damit vermutlich auch die Krebsgefahr – anders als bei den anderen vergifteten Tieren nicht erhöht.

Ins Bild passen dazu neue Daten über die DNA-Methylierung bei menschlichen Zellen aus Gallengangskarzinomen. Auch hier sind die Gene aus dem *Wnt*-Signalweg nicht normal methyliert. Allerdings scheint hier eher eine zu starke Unterdrückung des Signals als Folge einer zu starken Methylierung typisch für den Krebs zu sein. Mit einer demethylierenden Substanz konnte diese Unterdrückung sogar rückgängig gemacht werden. |

Epigenetik des aggressiven Brustkrebses

Su Jung Song et al.: MicroRNA-Antagonism regulates breast cancer stemness and metastasis via TET-family-dependent chromatin remodeling. Cell 154, 18.07.2013, S. 311-324.

Krebsforschern aus den USA gelang jetzt ein erstaunlich tiefer – und leider auch entsprechend komplizierter – Blick in die epigenetische Reaktionskaskade bei der Entstehung aggressiver Brustkrebszellen. Su Jung Song und Kollegen verpflanzten menschliche Brustkrebszellen in Mäuse und untersuchten den Einfluss eines epigenetischen Botenmoleküls, dessen wichtige Rolle bei Brustkrebs schon länger bekannt war, die Mikro-RNA Nummer 22 (*miR-22*).

Zunächst zeigte sich, dass *miR-22* die Krebszellen besonders aggressiv macht. (Bei anderen Krebstypen kann das umgekehrt sein.) Und dann fanden die Forscher heraus, was dabei genau geschieht: Die Mikro-

RNA scheint die Übersetzung von Genen aus der so genannten *TET*-Familie zu behindern. Diese helfen der Zelle dabei, Gene oder Codes für Mikro-RNAs zu aktivieren, indem sie Methylgruppen von der DNA entfernen. Sie überführen diese in so genanntes 5-Hydroxymethyl (siehe Newsletter Epigenetik 04/2011 und 03/2010).

Eines der Ziele der *TETs* ist die Aktivierungssequenz der Mikro-RNA Nummer 200. Und diese *miR-200*, die letztlich durch die *miR-22* über die beschriebene Kaskade gehemmt wird, ist ein regelrechter Gutartigkeits-Bote. Sie unterdrückt Faktoren, die die Metastasierung der Zelle befördern und diese aggressiv machen.

Zu den Ergebnissen passt die Beobachtung, dass sich die Krebszellen sowohl mit einer Aktivierung der *TET-Enzyme* als auch mit der demethylierenden Substanz *5-Aza-2'-Deoxycytidin*, die letztlich die Arbeit der unterdrückten *TETs* übernimmt, in Richtung Gutartigkeit verstellen lassen. Außerdem zeigten die Forscher, dass Krebspatienten, deren Zellen viel *miR-22* erzeugen, besonders schlechte Prognosen haben. |

ALL ist auch eine epigenetische Krankheit

Lena Harder et al.: Aberrant ZNF423 impedes B cell differentiation and is linked to adverse outcome of ETV6-RUNX1 negative B precursor acute lymphoblastic leukemia. Journal of Experimental Medicine 210, 21.10.2013, S. 2289-2304.

Akute Lymphatische Leukämie (ALL) sei „nicht, wie bisher angenommen, ausschließlich eine genetische Erkrankung“, kommentiert Martin Horstmann vom Kinderkrebs-Zentrum Hamburg eine neue Studie deutscher Hämato-Onkologen, an der sein Team federführend beteiligt war. Auch epigenetische Veränderungen – so genannte Epimutationen – spielten den neuen Resultaten zufolge „eine wesentliche Rolle“. Die Forscher entdeckten, warum einige ALL-Patienten einen besonders hohen Spiegel des Proteins *ZNF423*

aufweisen, was meist mit einer schlechten Prognose einhergeht. *ZNF423* blockiert einen wichtigen Reifungsfaktor der B-Zellen im Blut, was wiederum deren Bösartigkeit bedingt.

Horstmanns Team fand heraus, dass bei diesen Patienten besonders wenige Methylgruppen an dem Gen für *ZNF423* angedockt sind, eine Epimutation, die dieses Gen besonders leicht aktivierbar macht. Nun wollen die Forscher versuchen, das Gen für *ZNF423* bei betroffenen ALL-Patienten gezielt zu hemmen und die Blockade der Zellreife so rückgängig zu machen. Ungezielte epigenetische Therapien, etwa mit einer demethylierenden Substanz (*DNMT-Hemmer*), könnten dagegen bei Patienten mit geringem *ZNF423*-Spiegel dessen Gen erst aktivierbar machen und das Leiden verschlechtern, warnt Horstmann. |

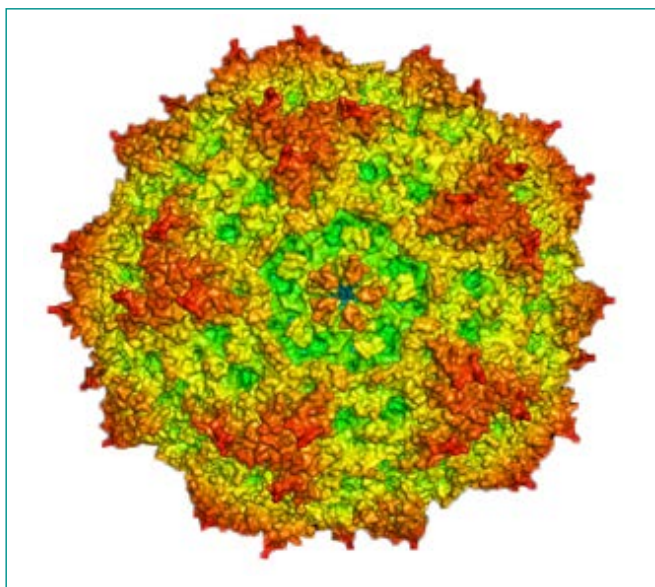
Epigenetisches Mittel hilft Viren im Kampf gegen Krebs

Junwei Li et al.: Synergistic combination of valproic acid and oncolytic parvovirus H-1PV as a potential therapy against cervical and pancreatic carcinomas. EMBO Molecular Medicine 5, 10/2013, S. 1537-1555.

Am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg arbeiten Forscher schon länger mit Parvoviren gegen Krebs. Diese Viren befallen Tumorzellen, töten sie mitunter sogar, sind für gesunde Körperzellen aber harmlos. Bei bestimmten Hirntumoren scheint die Virustherapie bereits erfolgversprechend zu sein. Doch bei anderen Krebsarten suchen die Forscher nach Möglichkeiten, den Antikrebs-Kampf der Viren zu unterstützen. Jetzt scheinen sie bei einem epigenetischen Mittel fündig geworden zu sein.

Zellkulturen von Gebärmutterhals- und Bauchspeicheldrüsenkrebs reagierten äußerst empfindlich auf eine Kombination aus H1-Parvoviren und *Valproinsäure*. Diese Substanz blockiert Enzyme, die Acetylgruppen von Histonen entfernen (*Histondeacetylasen, HDACs*) und sorgt auf diesem Weg für eine zunehmende Aktivierbarkeit vieler Gene. Auch bei Tumoren beider Krebsarten, die auf Ratten übertragen worden

waren, funktionierte die Kombinationstherapie. Die Geschwulste bildeten sich teils vollständig zurück und kamen binnen eines Jahres nicht wieder. Auch den Wirkmechanismus der Therapie entschlüsselten die Forscher: Die *Valproinsäure* hebt die epigenetische Hemmung eines giftigen Virusproteins (*NS1*) auf, weshalb die Viren den Krebs effektiver bekämpfen können. |



Computergenerierte Darstellung eines Parvovirus H1

wirtschaft, projekte & medien

Gehirn, Geist und Epigenetik

<http://www.gehirn-und-geist.de/alias/epigenetik/stress-veraendert-das-erbgut/1210130>

Die Zeitschrift *Gehirn und Geist* hat für ihre Novemberausgabe zwei äußerst leistungswerte Beiträge aus einem *Nature*-Schwerpunkt zu den molekularbiologischen Folgen außergewöhnlicher psychischer Belastungen übersetzt. Die Australierin Elizabeth Blackburn fasst ihre im Jahr 2009 mit dem Nobelpreis gewürdigte Forschung zum Einfluss toxischen Stresses auf die Telomere genannten Schutzkappen der Chromosomen zusammen. Und der amerikanische Epigenetiker und Neurobiologe Eric Nestler erklärt, wieso traumatische Kindheitserfahrungen zeit lebens die Stressresistenz von Menschen negativ verändern können. |



„Rising Star“ der Diabetesforschung

http://www1.ie-freiburg.mpg.de/2657888/European_Rising_Star_award_for_Andrew_Pospisilik

Andrew Pospisilik und Kollegen vom *Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik* in Freiburg werden ihre bahnbrechende Arbeit zur Epigenetik von Diabeteszellen demnächst mit 30.000 Euro Unterstützung fortsetzen können. Das Preisgeld des *European Rising Star Award* der europäischen Diabetesgesellschaft soll in ein neues Projekt zur Erforschung der epigenetischen Veränderungen bei Diabetes fließen. |

Epigenetik-Interview in Frauenzeitschrift

<http://www.brigitte.de/gesund/gesundheit/genforschung-gesundheit-1180118/>

Sogar das Frauenmagazin *Brigitte* hat inzwischen die Epigenetik entdeckt und druckt ein ausführliches Interview mit Susan Gasser, der Leiterin des *Friedrich-Miescher-Instituts* in Basel. Die bekannte Epigenetikerin gibt sich darin überzeugt, dass die Epigenetik die Medizin verändern wird und sie gesteht, dass sie wegen der vielen neuen Erkenntnisse inzwischen mehr als früher auf einen gesunden Lebensstil achtet. |

Personalien



Tony Kouzarides, Professor der *Royal Society* an der *Universität Cambridge* und stellvertretender Direktor des *Gurdon-Instituts* in Cambridge, Großbritannien, erhielt im Oktober für seine herausragende Forschung zur Epigenetik den mit 50.000 Euro dotierten *Heinrich-Wieland-Preis* der *Boehringer Ingelheim Stiftung*. Kouzarides machte sich 1996 einen Namen mit der Entdeckung eines wichtigen epigenetischen Enzyms und sorgte 2011 für Schlagzeilen als er herausfand, dass die epigenetisch aktive Substanz *I-BET* ein potenzielles Mittel im Kampf gegen Leukämie ist. |



Andreas Marx, Chemie-Professor an der Universität Konstanz erhielt einen *ERC Advanced Grant* für die Entwicklung neuer epigenetischer Diagnostikverfahren, die in Form eines massentauglichen Schnelltests Auskunft über die DNA-Methylierung bestimmter Zellen liefern sollen. Der *Europäische Forschungsrat (ERC)* unterstützt das *EvoEPIGEN* genannte Konstanzer Vorhaben für fünf Jahre mit insgesamt 2,5 Millionen Euro. |

termine

London: Epigenetik für die Pharmaindustrie

<http://epigenetics-europe.com>

19.11.2013 bis 21.11.2013

Dieser Kongress richtet sich an Vertreter der epigenetisch interessierten Pharmaindustrie. Es geht in mehreren Sitzungen vor allem um die Frage, wie man die Erkenntnisse der epigenetischen Grundlagenforschung gezielt für die Entwicklung neuer Medikamente nutzen kann und wie es gelingt, die klinische Entwicklung epigenetischer Medikamente zu beschleunigen. |



Stephan Weidinger, Professor an der *Christian-Albrecht-Universität zu Kiel* und Leiter der Ambulanz der Kieler Hautklinik erhielt im Oktober den mit 20.000 Euro dotierten *Kanert-Preis für Allergieforschung*. Ausgezeichnet wurde damit sein

Projekt zur Erforschung epigenetischer Einflüsse auf das atopische Ekzem (Neurodermitis). |



Ingrid Grummt, vielfach preisgekrönte Epigenetikerin des *Deutschen Krebsforschungszentrums* in Heidelberg (auch an dieser Stelle wurde sie schon mehrfach erwähnt), erhielt im September die *Schleiden-Medaille* der *Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina*. Ausgezeichnet werden ihre „Arbeiten auf dem Gebiet der Zellbiologie“, die sich zumeist mit der Epigenetik der Zellen beschäftigen. |

Ausgezeichnet werden ihre „Arbeiten auf dem Gebiet der Zellbiologie“, die sich zumeist mit der Epigenetik der Zellen beschäftigen. |

Barcelona: Epigenetik und Krebs

<http://www.imppc.org/congress/bcec1/index.html>

21.11.2013 bis 22.11.2013

Diese Tagung scheint ein Muss für alle zu sein, die sich in Europa mit dem Zusammenhang von Epigenetik und Krebs beschäftigen. Der Einladung des spanischen Top-Epigenetikers Manel Esteller und seiner Kollegen sind viele weltberühmte Forscher gefolgt, etwa Stammzellforscher Rudolf Jaenisch (*Whitehead Institute, Boston*), der eine *EMBO Keynote Lecture* hält, Andrew Feinberg (*Johns Hopkins, Baltimore*), Thomas Jenuwein (*MPI für Immunbiologie und Epigenetik, Freiburg*), aber auch der in diesem Newsletter bereits erwähnte Tony Kouzarides (Cambridge). |

Lissabon: Klinische Epigenetik

<http://www.clinicalgenomicsinformatics.com/Clinical-Epigenetics/>

03.12.2013

Im Vorfeld einer großen europäischen Tagung zur klinischen Genomik und Informatik, die vom 4. bis 6. Dezember in Lissabon stattfindet, richten die Veranstalter ein spannendes Symposium über klinische Epigenetik aus. Wer ohnehin zum großen Kongress möchte, sollte sich dieses *Pre-Conference Symposium* nicht entgehen lassen. |

Irvine: Epigenetische Kontrolle und zelluläre Plastizität

<http://www.biochem.uci.edu/Symposium/Info.htm>

12.12.2013 bis 13.12.2013

Wer im Dezember in Kalifornien ist, sollte diese Tagung in Irvine, organisiert von Paolo Sassone-Corsi und Kollegen, im Kalender vormerken. Es sprechen Stars der Epigenetik-Szene, etwa Shelley Berger (Pennsylvania), Yi Zhang (Harvard) oder der in diesem Newsletter bereits erwähnte Andrew Pospisilik (Freiburg). |

impresum

Der kostenlose *Newsletter Epigenetik* erscheint vierteljährlich seit April 2010.

Internet-Download (pdf), Postversand und Email-Abonnement: www.celgene.de/Patienten/Newsletter-Epigenetik.html
Celgene GmbH, Newsletter Epigenetik, Joseph-Wild-Str. 20, D-81829 München.

Titelbild: Grafisch bearbeitete fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von Zellkernen ohne Wapl-Funktion, in denen das Co-hesin „Vermicelli“-Strukturen bildet. Die Zellkerne wurden nachträglich eingefärbt und unterschiedlich skaliert. Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP), Wien.

Weitere Fotos/Grafiken: Manfred Witt; Elias Pavlopoulos, Ph.D./Columbia University Medical Center; S. Pérez, IRB, Barcelona; Antonio Marchini, Deutsches Krebsforschungszentrum; Gehirn und Geist; Boehringer Ingelheim Stiftung, H.R. Schulz; Universität Konstanz; S. Weidinger; DKFZ Heidelberg.

Autor / Herausgeber sowie verantwortlich für den Inhalt:

Dr. rer. nat. Peter Spork
Gneisenastr. 34
D-20253 Hamburg
newsletter@peter-spork.de
www.peter-spork.de



Mitherausgeber und wissenschaftliche Beratung:

Prof. Dr. med. Norbert Gattermann, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
Dr. med. Nicola Lang, Hämato-Onkologie, München
Prof. Dr. med. Ulrich Mahlknecht, St. Lukas Klinik, Solingen
Prof. Dr. rer. nat. Gunther Meinlschmidt, Ruhr-Universität Bochum (Medizin), Universität Basel (Psychologie)
Dr. Alexander Meissner, Harvard University, Boston
Prof. Dr. Christoph Plass, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Prof. Dr. Jörn Walter, Universität des Saarlandes, Saarbrücken

Druck, Versand und Finanzierung:

Celgene Deutschland GmbH, München



ClimatePartner^o
klimaneutral

Druck | ID: 10170-1301-1730