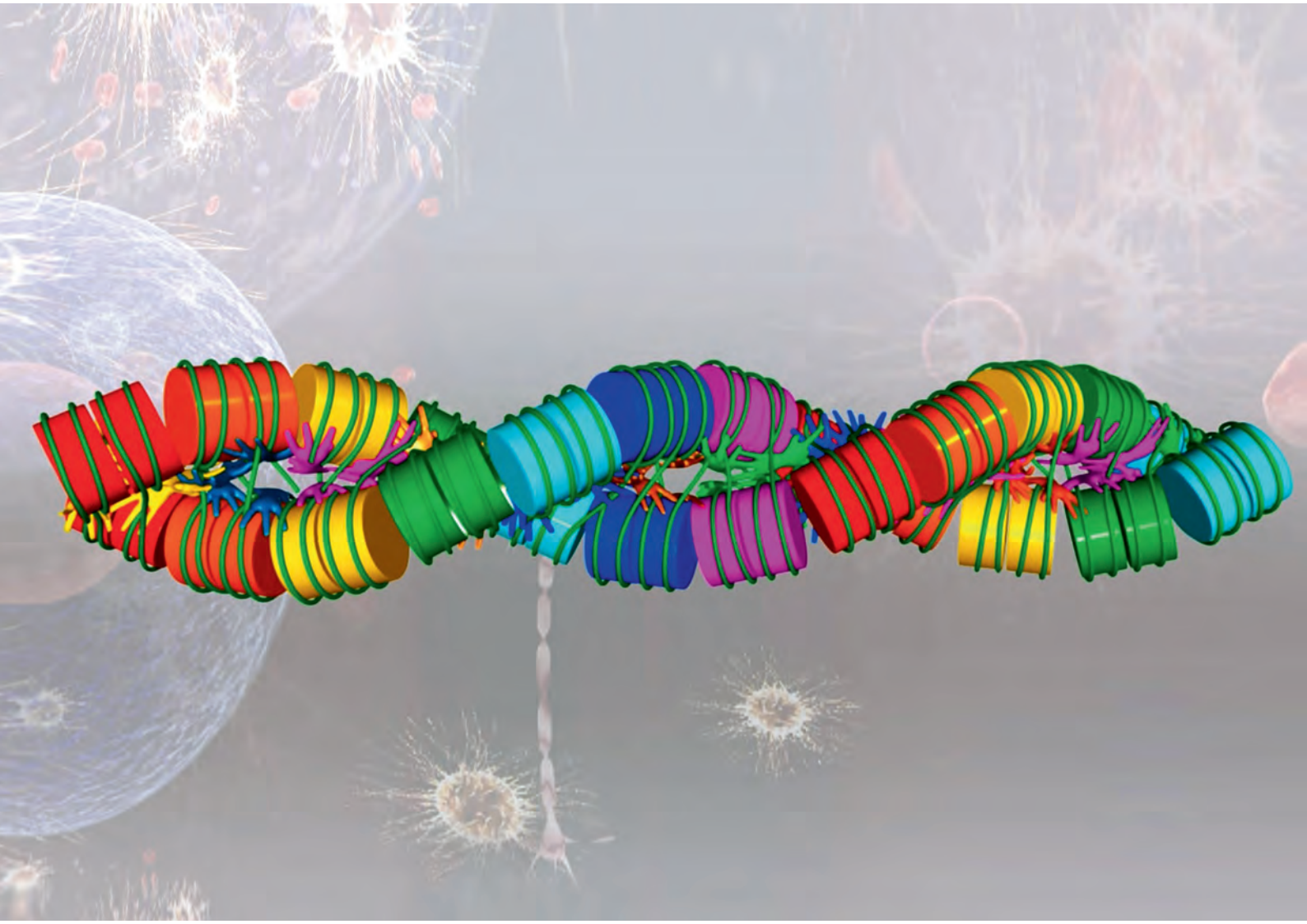
epigenetik

das neueste aus einem der wichtigsten forschungsgebiete unserer zeit



Autor/Herausgeber: Dr. Peter Spork, Wissenschaftsautor *(Der zweite Code)*, Hamburg
Mitherausgeber: 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/Universität Basel | Dr. Alexander Meissner, Harvard University, Boston | Prof. Dr. Christoph Plass, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg | Prof. Dr. Jörn Walter, Universität des Saarlandes, Saarbrücken

intro

Das Intro dieser Ausgabe des *Newsletter Epigenetik* möchte ich den Mitherausgebern widmen. Fast alle waren schon bei der ersten Ausgabe vor mehr als vier Jahren dabei. Seitdem geben sie mir regelmäßig Rückmeldungen, schreiben gelegentlich ein Intro, und versorgen mich immer wieder mit Tipps für zukünftige Themen. Vor allem aber sorgen sie dafür, dass Sie, liebe Leser, keinen fachlichen Unfug lesen müssen. Es sind immer wenigstens zwei Mitherausgeber, oft sogar mehr, die meine Texte vor Drucklegung gegenlesen und mit nützlichen Kommentaren und Korrekturen versehen.

All das machen die Experten unentgeltlich, ein Umstand der längst nicht mehr selbstverständlich ist. Und sie machen es zuverlässig. Mich wundert dabei oft, woher sie überhaupt die Zeit für das Engagement nehmen. Denn sie dürften allesamt beruflich ziemlich eingespannt sein, sei es als praktizierende Hämato-Onkologen, als Medizinprofessoren oder in der Forschung. Wie erlesen der Kreis der Mitherausgeber ist, zeigt nicht zuletzt der Umstand, dass sie regelmäßig unter den Autoren jener Studien auftauchen, die ich für die Berichterstattung auswähle. Auf diese Studien aufmerksam machen sie mich meist nicht – vermutlich aus Bescheidenheit.

In der vorliegenden Ausgabe sind das übrigens Alex Meissner (gleich zwei Mal: *Epigenetische Landschaft des Anfangs* und *Das Alzheimer Epigenom)* und Jörn Walter *(Wie Stammzellen gefährliches Erbgut stummschalten)*. Ulrich Mahlknecht vermeldet zudem einen besonderen Erfolg, zu dem ich gerne gratuliere: Die Fachzeitschrift *Clinical Epigenetics,* deren Chefherausgeber er ist, hat auf Anhieb einen erstaunlich hohen Einflussfaktor erreicht (siehe Seite 10).

Also, liebe Mitherausgeber: Dankeschön!

Herzlich, Ihr Peter Spork

inhalt

grundlagenforschung _____ 4

Die andere Doppelhelix
Rauchen in der Schwangerschaft verändert Methylom des Kindes
Das Alzheimer-Epigenom
Epigenetische Landschaft des Anfangs
Kastenbildung bei Termiten
Großer Schritt für die Stammzellforschung
Epigenetische Botschaften im Sperma
Mikro-RNAs fürs Herz
Wie Stammzellen gefährliches Erbgut stumm schalten

onkologie _____ 8

Hirntumor enträtselt
Epimutation als Krebsauslöser überführt
Epigenetische Gemeinsamkeit vieler Krebsarten entdeckt
Epigenetik der akuten lymphatischen Leukämie
Demethylierende Substanz aktiviert Antikrebs-Gene

wirtschaft, projekte & medien _____ 10

Projekt zur Entwicklung epigenetischer Krebsmedikamente
Clinical Epigenetics hat großen Einfluss
Epigenetik: Der Stand der Forschung
Setzt Epigenetik Mütter zu sehr unter Druck?

termine _____ 11

impressum _____ 12

grundlagenforschung

Die andere Doppelhelix

Feng Song et al.: Cryo-EM study of the chromatin fiber reveals a double helix twisted by tetranucleosomal units. Science 344, 25.04.2014, S. 376–380. Andrew Travers: The 30-nm fiber redux. Science 344, 25.04.2014, S. 370–372.

Jede menschliche Zelle steht vor der unglaublichen Aufgabe, rund zwei Meter DNA-Fäden in einen zehn Mikrometer kleinen Zellkern zu packen. Bei der Lösung helfen Histon-Eiweiße, die sich zu Nukleosomen zusammentun, um die sich die DNA systematisch aufwickelt. Die Einheit aus DNA und Eiweißen wird Chromatin genannt. Nun haben sich Forscher aus Peking mit Hilfe der Kryoelektronenmikroskopie das Chromatingerüst von Zellen in besonders hoher Auflösung angeschaut (11 Ångström). Dabei enträtselten sie die so genannte 30-Nanometer-Faser. Genau wie die sehr viel dünnere DNA, so bildet auch diese einfachste Chromatinstruktur eine Doppelhelix. Das war bekannt, unklar war aber, wieso sich das Chromatin so verhält.
Feng Song und Kollegen entdeckten nun, dass sich jeweils zwei Nukleosomen zusammentun und mit einem gegenüberliegenden Paar ein Nukleosomen-Quartett bilden. Da zwischen den Quartetten ein gewisser Abstand besteht, verdrehen sich diese leicht gegeneinander. Letztlich bildet sich die Doppelhelix (siehe Titelbild). |

Rauchen in der Schwangerschaft verändert Methylom des Kindes

Christina A. Markunas et al.: Identification of DNA methylation changes in newborns related to maternal smoking during pregnancy. Environmental Health Perspectives, 06.06.2014, Online-Vorabpublikation.

Forscher aus den USA verglichen das epigenetische Muster der DNA-Methylierungen bei 900 Neugeborenen, je nachdem, ob die Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten oder nicht. Dabei fanden sie an 185 Stellen signifikante Unterschiede, darunter an sieben Genen, von denen man bereits wusste, dass ihre Aktivierbarkeit durch Rauchen beeinflusst wird und an zehn Genen, für die dieser Zusammenhang neu ist. Darunter befanden sich wiederum welche, die mit Nikotinabhängigkeit und der Entwicklung von Plazenta und Embryo zusammenhängen. Da die Unterschiede gering sind, müsse erst noch geklärt werden, ob sie biomedizinisch wirklich relevant seien, schreiben die Forscher. Wenn ja, könnten sie aber verantwortlich sein für längst bekannte Zusammenhänge zwischen dem Rauchverhalten der Mutter und späteren Risiken des Kindes. So weiß man, dass Kinder von Rauchern später selbst besonders häufig rauchen. |

Das Alzheimer-Epigenom

Philip L. De Jager et al.: Alzheimer's disease: early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci. Nature neuroscience, 17.08.2014, Online-Vorabpublikation. Katie Lunnon et al.: Methylomic profiling implicates cortical deregulation of ANK1 in Alzeimer's disease. Nature neuroscience, 17.08.2014, Online-Vorabpublikation.

Gleich zwei Forscherteams haben jetzt systematisch das DNA-Methylierungsmuster von Gehirnzellen verstorbener Alzheimer-Patienten analysiert und teils sehr ähnliche Resultate gefunden. Die Forscher untersuchten das Gewebe von ungefähr 1.200 Patienten. Dabei fanden sie 14 Gen-Regionen, in denen sich das Methylierungsmuster der kranken von jenem gesunder Menschen deutlich unterscheidet. Vier dieser Regionen fielen in beiden Studien auf.
Die eine Gruppe konzentrierte sich auf das Frühstadium der Krankheit und fand Hinweise, dass gewisse epigenetische Veränderungen dann bereits vorhanden sind. Sie tragen eventuell sogar zur Entstehung von Alzheimer bei. Die andere Gruppe verglich Gewebeproben aus verschiedenen Teilen des Gehirns miteinander. Dabei zeigten nur jene Hirnteile die epigenetischen Veränderungen, die von der Krankheit auch wirklich beeinträchtig waren. Die Ergebnisse dürften neue Ansatzpunkte für zukünftige Therapien liefern. Außerdem verdichten sich die Hinweise, dass Alzheimer zumindest teilweise eine epigenetische Krankheit ist. Umwelteinflüsse könnten folglich einen Einfluss auf Entstehung und Verlauf des Leidens haben. |

Epigenetische Landschaft des Anfangs

Hongshan Guo et al.: The DNA methylation landscape of human early embryo. Nature 511, 31.07.2014, S. 606–610. Zachary D. Smith et al.: DNA methylation dynamics of the human preimplantation embryo. Nature 511, 31.07.2014, S. 611–615. Wolf Reik & Gavin Kelsey: Cellular memory erased in human embryos. Nature 511, 31.07.2014, S. 540–541.

Schon länger ist bekannt, dass sich das epigenetische Gedächtnis der Zellen direkt nach der Befruchtung nahezu vollständig löscht, wobei das väterliche Erbgut den Anfang macht. Jetzt haben ein Forscherteam aus China und eines aus den USA erstmals mit den neuesten Techniken der Epigenomik die Veränderungen der epigenetischen Landschaft am Anfang eines neuen menschlichen Lebens analysiert und spannende Details gefunden.

Vor der Befruchtung weisen das Erbgut von Spermium und Eizelle zahlreiche DNA-Methylierungen auf, was im Allgemeinen die Aktivierbarkeit von Genen unterdrückt. Direkt nach der Befruchtung verschwinden fast alle dieser epigenetischen Markierungen – zunächst beim väterlichen, dann beim mütterlichen Erbgut. Ausgenommen von der Reprogrammierung sind Regionen, in denen die Methylierung besonders wichtig scheint. Sie wurden im Zuge des so genannten *Imprintings* selektiv nur in Ei- oder Samenzelle methyliert, oder sind so genannte *Transposons,* also „springende Gene", die oft mutieren und der Zelle gefährlich werden können. Nistet sich der frühe Embryo schließlich in der Gebärmutter ein, startet eine neue Phase der DNA-Methylierung. Vermutlich sorgt die Löschung dafür, dass sich aus den ersten menschlichen Zellen jeder der etwa 200 späteren Zelltypen entwickeln kann (Pluripotenz), während mit der Einnistung die Differenzierung der Zellen beginnt. |

Kastenbildung bei Termiten

Nicolas Terrapon et al.: Molecular traces of alternative social organization in a termite genome. Nature Communications 5:3636, 20.05.2014, doi: 10.1038/ncomms4636.

Ein internationales Forscherteam hat das Erbgut der Feuchtholz-Termite, *Zootermopsis nevadensis,* analysiert und dabei auch das Muster der DNA-Methylierungen angeschaut. Die Resultate legen nahe, dass die epigenetischen Schalter helfen, Reproduktionsfähigkeit und Verhalten der Insekten in unterschiedliche Richtungen auszuprägen. Damit scheint die Kastenbildung der sozial lebenden Tiere, also die Aufteilung in Könige und Königinnen, Arbeiter, und Soldaten, ein epigenetisches Phänomen zu sein. Den gleichen Zusammenhang fanden Forscher früher bereits bei Bienen und Ameisen. Doch da Termiten aus einer völlig anderen Insektenordnung stammen *(Blattodea,* Schaben) legt das Ergebnis nahe, dass die epigenetische Kastenbildung ein grundlegendes Prinzip im Insektenreich ist.

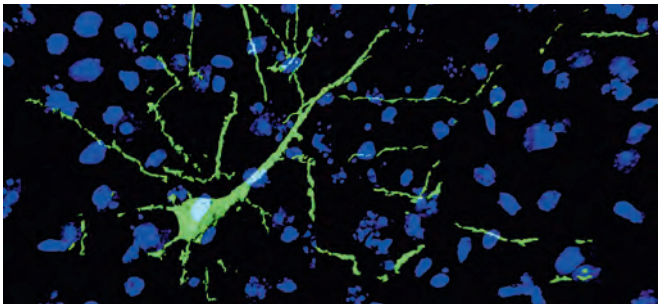
Interessant nicht nur für Epigenetiker ist auch ein zweites Ergebnis: Die reproduktionsfähigen, besonders langlebigen Termiten haben auffallend aktive Gene für bestimmte epigenetische Enzyme, darunter *Sirtuin 6,* von dem man weiß, dass es Mäusen ein längeres Leben schenkt. Manches spricht dafür, dass diese Enzyme, die den Histon-Code verändern, auch zur Langlebigkeit der Insekten beitragen. |

Verschiedene Kasten der Termite Zootermopsis nevadensis.

Großer Schritt für die Stammzellforschung

Kathrin Hemmer et al.: Induced neural stem cells achieve long-term survival and functional integration in adult mouse brain. Stem Cell Reports 3, 09.09.2014.

Forschern aus Luxemburg und Deutschland gelang es, Hautzellen von Mäusen in Nerven-Stammzellen umzuprogrammieren, diese in das Gehirn anderer Mäuse einzupflanzen und ihre Entwicklung über einen langen Zeitraum zu verfolgen. Die Zellen überlebten, entwickelten sich in verschiedene Richtungen weiter, integrierten sich in das vorhandene Gewebe und verknüpften sich sogar mit bestehenden Nervenzellen. Eine Neigung zu Krebs war auch nach sechs Monaten nicht erkennbar, so dass die Forscher von einem „sicheren Verfahren" ausgehen. |



Eine transplantierte induzierte neurale Stammzelle hat sich in das Nervenzell-Gewebe des Gehirns (blau) integriert (Teil eines Hirnschnitts).

Epigenetische Botschaften im Sperma

Johannes Bohacek et al.: Pathological brain plasticity and cognition in the offspring of males subjected to postnatal traumatic stress. Molecular Psychiatry, 05.08.2014, Online-Vorabpublikation. Elizabeth J. Radford et al.: In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. Science, 10.07.2014, Online-Vorabpublikation.

Noch im Mai erschien eine Studie, die nahe legt, dass so genannte Mikro-RNAs, die Mäuse mit dem Sperma an ihre Nachkommen weitergeben, als epigenetische Boten Informationen über prägende Umweltanpassungen an die nächste Generation vererben (siehe *Newsletter Epigenetik 02/2014)*. Jetzt fand die gleiche Arbeitsgruppe der *ETH* und *Universität Zürich* heraus, dass Umwelteinflüsse auch das Muster der DNA-Methylierungen in den Keimzellen verändern können. Johannes Bohacek und Kollegen untersuchten männliche Mäuse, die in früher Kindheit traumatisiert wurden. In bestimmten Gehirnzellen zeigten sowohl die früh gestressten Mäuse als auch ihre Nachfahren ein auffälliges Genaktivitätsmuster, das vermutlich in beiden Generationen messbare psychische Besonderheiten hervorruft. Die epigenetische Steuerungsregion eines beteiligten Gens war tatsächlich sowohl in den Gehirnzellen der Nachkommen als auch im Sperma der traumatisierten Väter systematisch verändert: Nur wenige Methylgruppen waren angelagert.

Unklar bleibt, wie diese Information die Phase der Löschung des DNA-Methylierungsmusters unmittelbar nach der Befruchtung übersteht (siehe *Epigenetische Landschaft des Anfangs,* S. 5). Doch hier hilft vielleicht eine andere Studie weiter: Elizabeth Radford aus Cambridge, Großbritannien, und Kollegen setzten trächtige Mäuse einer Mangelernährung aus. Dadurch wurden auch die Embryos unterernährt, waren später kleiner als Artgenossen und hatten ein hohes Diabetes-Risiko. Das gleiche galt dann sogar für die Nachkommen der nächsten Generation, obwohl deren Mütter normal ernährt wurden.

Als mögliche epigenetische Boten fanden die Forscher auch hier deutliche Veränderungen im DNA-Methylierungsmuster des Spermas. Dieses Mal waren allerdings auch Stellen betroffen, die von der Reprogrammierung nach der Befruchtung ausgenommen sind. Noch eine Generation weiter reichte die Macht der Mangelernährung aber nicht: Obwohl die Botschaft bei den Kindern der als Embryos unterernährten Väter angekommen war, fand sich in ihren Keimzellen kein auffälliges epigenetisches Muster mehr. Die Nachkommen der nächsten Generation sollten also unverändert sein. Dieses Prinzip macht Sinn, denn eine epigenetisch geprägte Umweltanpassung ist nur solange von Vorteil, wie es auch wahrscheinlich ist, dass sich die Umwelt nicht wandelt. Die Ernährung des Vaters als Embryo mag demnach noch sinnvolle Botschaften für seine Kinder enthalten, für seine Enkel aber schon nicht mehr. |

Mikro-RNAs fürs Herz

Eric N. Olson. Micro RNAs as therapeutic targets and biomarkers of cardiovascular disease. Science Translational Medicine 6, 04.06.2014, 239ps3.

In einer Sonderausgabe widmet sich das Fachblatt *Science Translational Medicine* den Herzkrankheiten. Dazu steuert Eric Olson von der *University of Texas* einen lesenswerten Perspektiv-Artikel über die Rolle von Mikro-RNAs in Herzkrankheiten bei. Diese epigenetischen Boten, deren Zahl beim Menschen auf knapp 1.000 geschätzt wird, behindern per RNA-Interferenz die Übersetzung eines bereits abgelesenen Gens in ein Eiweiß und dimmen so die Menge eines bestimmten Biomoleküls in der Zelle und ihrer Umgebung herunter.

Olson schreibt, dass eine Reihe bekannter Mikro-RNAs an den verschiedensten gesunden wie pathologischen Prozessen rund ums Herz beteiligt sind, darunter Entzündungen, zellulärer Selbstmord, Hypertrophie oder das Wachstum neuer und die Stabilisierung bestehender Blutgefäße. Der jeweilige Gehalt dieser Substanzen in den beteiligten Geweben diene vielleicht schon bald als zuverlässiger Biomarker für das Herz-Kreislauf-Risiko eines Menschen . Darüber hinaus gebe es begründete Hoffnungen auf neue Therapien. In Frage kämen dafür sowohl Substanzen, die Mikro-RNAs unschädlich machen, so genannte *Anti-Mikro-RNAs,* als auch künstliche Mikro-RNAs, die die Wirkung einer gleichartigen körpereigenen Substanz simulieren *(miRNA-Mimikry)*. Bevor ein Einsatz dieser Stoffe aber in Frage komme, müsse man deren Funktion besser verstehen und das Nebenwirkungsrisiko senken, etwa indem man einen Weg finde, die Substanzen möglichst gezielt nur in das betroffene Gewebe einzuschleusen. |

Arteriosklerose ist eine der häufigsten Ursachen von Herzkrankheiten. Dabei verengen Plaques – teils harte Ablagerungen von Fetten, Blutplättchen und Bindegewebe – die Arterien.

Wie Stammzellen gefährliches Erbgut stumm schalten

Aydan Bulut-Karslioglu et al.: Suv39h-dependent H3K9me3 marks intact retrotransposons and silences LINE elements in mouse embryonic stem cells. Molecular Cell 55, 17.07.2014, S. 277–290.

Es ist für Zellen wichtig, so genannte *Transposons,* auch „springende Gene" genannt, und andere Teile des Erbguts zuverlässig stumm zu schalten. Diese DNA-Abschnitte vagabundieren oft im Erbgut herum, verändern sich dabei und beschädigen den DNA-Code, was nicht selten an der Entstehung von Krebs beteiligt ist. Bei erwachsenen Zellen sind diese Genabschnitte deshalb immer mit Hilfe angelagerter Methylgruppen stumm geschaltet. Anders sieht es bei Stammzellen aus. Hier übernehmen die wichtige Kontrolle des gefährlichen Teils unseres Genoms oftmals die Histone, die sich so verändern, dass sie sich eng aneinander lagern, so genanntes Heterochromatin bilden, und die DNA auf diesem zweiten epigenetischen Weg inaktivierbar machen.

Was dabei genau abläuft haben jetzt Forscher um Thomas Jenuwein vom *Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik* in Freiburg erforscht. Die Histon-Methyltransferase *Suv39h,* ein Enzym, das Methylgruppen an einer bestimmten Stelle an Histone bindet *(H3K9me3)* und so die Bildung von Heterochromatin induziert, lagert sich gezielt an intakte *Transposons* und andere, ähnlich gefährliche Stellen des Erbguts an, und macht sie unschädlich. Überrascht waren die Forscher davon, wie gezielt und effizient das Enzym vorgeht. Es beeinflusst nur jene Teile des Erbguts, von denen tatsächlich Gefahr ausgeht. Theoretisch kommt dafür zwar etwa das halbe Genom in Frage, nämlich alle Abschnitte, in denen sich bestimmte Sequenzen permanent wiederholen. Betroffen sind aber nur zwei Prozent – genau jene, die funktionsfähig sind. |

onkologie

Hirntumor enträtselt

Volker Hovestadt et al.: Decoding the regulatory landscape of medulloblastoma using DNA methylation sequencing. Nature 510, 26.06.2014, S. 537–541. Paul A. Northcott et al.: Enhancer hijacking activates GFI1 family oncogenes in medulloblastoma. Nature 511, 24.07.2014, S. 428–434.

Medulloblastome sind die häufigsten Hirntumoren bei Kindern. Bislang war rätselhaft, warum man gerade bei den aggressiven Formen dieser Krebsart kaum systematische genetische Veränderungen findet. Gleich zwei mögliche Lösungen präsentierte jetzt ein Team des *Internationalen Krebsgenom-Konsortiums ICGC* unter Leitung der Heidelberger Peter Lichter und Roland Eils. Beide Publikationen erschienen im führenden Fachblatt *Nature*.

Eine epigenomische Analyse des Musters der DNA-Methylierungen ergab, dass bei Medulloblastomen an einer Reihe von Genen deutlich weniger Methylgruppen angelagert sind als bei gesunden Zellen. Das betrifft weniger die Steuerungsregion der Gene, als – was ungewöhnlich ist – vor allem die Gene selbst. Als Folge werden die Gene häufiger abgelesen, was fatal ist, denn unter den betroffenen Genen befinden sich auch bekannte Krebs-Auslöser.

Die zweite Studie enthüllt ein Phänomen, das bei Hirntumoren bisher noch nicht beschrieben wurde: Gerade bei den aggressivsten Medulloblastomen der Gruppen 3 und 4 sind Teile des Erbgutes so verändert, dass eines der Krebs-Gene *GFI1* oder *GFI1B* nahe zu einer epigenetischen Verstärkereinheit *(Enhancer)* wandert. Das sonst ruhig gestellte Gen wird aktiv. Im Tierversuch belegten die Forscher zudem, dass *GFI1B* tatsächlich das Krebswachstum anregt. Sie hoffen nun auf die Entwicklung effektiver Medikamente gegen den gefährlichen Hirntumor. Substanzen, die *GFI1* und *GFI1B* blockieren, werden bereits in präklinischen Tests erprobt. |

Epimutation als Krebsauslöser überführt

Da-Hai Yu et al.: Targeted p16^{Ink4a} epimutation causes tumorigenesis and reduces survival in mice. The Journal of Clinical Investigation, 25.07.2014, Online-Vorabpublikation. http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/40592/title/Epigenetic-Changes-Can-Cause-Cancer.

Epigenetische Veränderungen treten bei nahezu allen Krebsarten auf und spielen meist auch eine wichtige Rolle im Krankheitsgeschehen. Dennoch ist bis heute unklar, ob eine der vielen so genannten Epimutationen auch der alles entscheidende erste Auslöser einer bösartigen Tumorerkrankung sein kann oder immer nur eine bisweilen sehr früh auftretende Folge genetischer Veränderungen ist. Auch wenn es bereits einige seltene Ausnahmen und eine Reihe von Indizien dafür gibt, dass Epimutationen tatsächlich Krebs hervorrufen, so gelang der bislang schlüssigste Nachweis nun einem Forscherteam aus Houston, Texas.

Da-Hai Yu und Kollegen sorgten mit einem gentechnischen Trick bei einigen Mäusen dafür, dass sich an die Steuereinheit eines bestimmten Gens besonders häufig Methylgruppen anlagerten, was dieses inaktivierbar macht. Das Gen namens *p16* ist als vor Krebs schützendes Gen (Tumorsuppressor) bekannt. Und man weiß auch, dass es im Verlauf der Entartung einer Zelle besonders früh und häufig per DNA-Methylierung stumm geschaltet wird.

Tatsächlich entwickelten 27 Prozent der so behandelten Mäuse Lungenkrebs, Leukämie oder ein Sarkom. In einer Kontrollgruppe blieben dagegen alle Tiere von Krebs verschont. Gegenüber dem Magazin *The Scientist* äußert die Hauptautorin Lanian Shen die Hoffnung, ihre Entdeckung würde zu neuen Behandlungen beitragen. Jetzt, da die DNA-Methylierung als potenzieller Krebsauslöser überführt sei, erscheine die pharmakologische Demethylierung als sinnvoller Ansatz für zukünftige Krebstherapien. (Diesen Ansatz erprobt übrigens die Studie, mit der sich die Meldung „Demethylierende Substanz aktiviert Antikrebs-Gene“ beschäftigt.) |

Epigenetische Gemeinsamkeit vieler Krebsarten entdeckt

Joost Boele et al.: PAOD5-mediated 3' adenylation and subsequent degradation of miR-21 is disrupted in proliferative disease. PNAS 111, 05.08.2014, S. 11467–11472.

Mikro-RNAs sind kleine Botenmoleküle, die als drittes epigenetisches Regulationssystem (neben dem Histon-Code und der DNA-Methylierung) die Übersetzung von Genen in ein spezielles Protein behindern und damit letztlich die Genaktivität herunterdimmen. Es ist bekannt, dass der Spiegel der Mikro-RNA 21 (*mi*R-*21*) bei vielen Krebsarten und anderen Krankheiten erhöht ist, was den Krebs meist aggressiver macht, da *mi*R-*21* krebsunterdrückende Gene hemmt. Jetzt fanden Forscher aus Japan, Schweden und den USA neue Details über die Ursachen dieser epigenetischen Fehlregulation heraus. Sie untersuchten zwei verschiedene Formen von *mi*R-*21* und entdeckten, dass die eine bereits eine erste Stufe auf dem Weg zum Abbau des Moleküls ist. Dieser Abbau wird eingeleitet von einem Enzym namens *PAPD5*, das selbst als Tumorsuppressor-Gen gilt (vermutlich wegen eben dieser Wirkung). Ist *PAPD5* inaktiv, reichert sich *mi*-R*21* in der Zelle an, und der Krebs wächst. Wie die Forscher durch einen Blick in öffentliche Datenbanken herausfanden, scheint diese negative Reaktionskaskade in erstaunlich vielen Krebsarten abzulaufen. Sie fanden sie zudem bei anderen Krankheiten, bei denen Zellen sich zu stark teilen, etwa bei Psoriasis. |

Epigenetik der akuten lymphatischen Leukämie

Panagiotis Ntziachristos et al.: Contrasting roles of histone 3 lysine 27 demethylases in acute lymphoblastic leukaemia. Nature, 17.08.2014, Online-Vorabpublikation.

Die epigenetischen Enzyme *JMJD3* und *UTX* haben auf den ersten Blick die gleiche Funktion: Sie entfernen Methylgruppen von einer bestimmten Stelle der Histone *(H3K27)*, verschlechtern so deren Fähigkeit, das Chromatin zu verdichten, und machen damit im betroffenen DNA-Bereich Gene gezielt aktivierbar. Jetzt fand ein internationales Forscherteam im Tiermodell und in Kulturen mit menschlichen Zellen heraus, dass beide Stoffe zumindest in Zellen der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) eine gegensätzliche Wirkung haben: *JMJD3* ist „böse"; es verstärkt und stabilisiert den Krebs. *UTX* aktiviert hingegen „gute" Tumorsuppressor-Gene. Es kommt also nicht von ungefähr, dass sein Gen in ALL-Zellen meist auf inaktivierbar geschaltet ist.
In einem zweiten Experiment zeigten die Forscher, dass eine neue pharmakologische Substanz namens *GSKJ4* das Wachstum von ALL-Zellen verringert, indem es *JMJD3* bei seiner Arbeit stört. Nun hoffen sie, einen neuen Ansatz zur epigenetischen Behandlung jenes Blutkrebses gefunden zu haben, der eine so „düstere Prognose" habe und für den es anders als für manch anderen Blutkrebs noch keine epigenetische Therapie gebe. |

Demethylierende Substanz aktiviert Antikrebs-Gene

David J. Stewart et al.: Impact of decitabine on immunohistochemistry expression of the putative tumor suppressor genes FHIT, WWOX, FUS1 and PTEN in clinical tumor samples. Clinical Epigenetics 6:13, 03.07.2014.

Da in vielen Krebszellen wichtige vor Krebs schützende Tumorsuppressor-Gene per DNA-Methylierung epigenetisch auf inaktivierbar geschaltet sind, hoffen Forscher auf den Einsatz demethylierender Substanzen. Sie sollen Tumorsuppressor-Gene wieder aktivierbar machen und Krebszellen damit etwas gutartiger und angreifbarer für andere Medikamente (siehe auch die Meldung „Epimutation als Krebsauslöser überführt"). Nun hat eine klinische Phase I-Studie mit leider nur 25 Patienten genau diesen Zusammenhang untersucht und ermutigende Resultate erzielt. Bei den Patienten, die an unterschiedlichen Krebserkrankungen litten, wurde vor und nach einer Behandlung mit der demethylierenden Substanz *Decitabin* die Aktivität von vier Tumorsuppressor-Genen gemessen. Bei dreien der Gene stieg bei einigen Patienten die Genaktivität deutlich an. Allerdings korrelierte dieses Resultat nicht mit dem Grad der Demethylierung, der an einer anderen Stelle des Erbguts gemessen wurde. Immerhin zeigten fünf von 15 Patienten, die über längere Zeit untersucht werden konnten, eine Abnahme der Tumorgröße. Und von diesen hatte sich wiederum bei dreien die Aktivität der in Frage kommenden Tumorsuppressor-Gene erhöht. Die Forscher folgern, dass demethylierende Substanzen bei Krebspatienten mit einer geringen Aktivität bestimmter, vor Krebs schützender Gene dazu beitragen können, deren Aktivität zu erhöhen. |

wirtschaft, projekte & medien

Projekt zur Entwicklung epigenetischer Krebsmedikamente

http://www.m4.de/pressemitteilungen/details/3613.html

Die Münchner Firmen *4SC Discovery* und *CRELUX* möchten gemeinsam neue epigenetische Krebsmedikamente entwickeln. Gezielt sollen so genannte *Bromodomain-Hemmer* aufgespürt werden, denen ein großes Potenzial im Kampf gegen Krebs zugetraut wird. *Bromodomains* helfen epigenetischen Enzymen, an DNA und Histone anzudocken und die Aktivierbarkeit von Genen zu beeinflussen. Ihre Blockade könnte verhindern, dass Krebszellen aufgrund epigenetischer Veränderungen aggressiver und resistent gegen herkömmliche Medikamente werden. Gefördert wird das Projekt von *m⁴*, der Mutterfirma von *4SC Discovery.* Dies geschieht im Rahmen eines Programms, dass das *Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)* seit 2010 mit 40 Millionen Euro unterstützt. |

Clinical Epigenetics hat großen Einfluss

http://www.clinicalepigeneticsjournal.com/

Im ersten *Newsletter Epigenetik* vom April 2010 meldeten wir den Start einer neuen Fachzeitschrift namens *Clinical Epigenetics.* Nun hat dieses frei im Internet verfügbare Organ seinen ersten offiziellen *Impact Factor* erhalten. Solche Zahlen versuchen einzuschätzen, wie einflussreich eine Fachzeitschrift ist, zum Beispiel in dem sie angeben, wie häufig hier publizierte Studien von Kollegen zitiert werden.

Der Faktor für *Clinical Epigenetics* ist 6,22. Damit befindet sie sich unter den 20 führenden Genetik-Zeitschriften und hat den höchsten Faktor aller auf Epigenetik spezialisierter Fachorgane. |

Epigenetik: Der Stand der Forschung

http://www.mpg.de/8236663/Jahresbericht_2013_Forschungsausblick.pdf

Die *Max-Planck-Gesellschaft* veröffentlichte in ihrem Jahresbericht 2013 auch drei Artikel bekannter Max-Planck-Direktoren mit einem Ausblicken in deren Forschungsgebiet. Darunter ist ein lesenswerter Beitrag von Thomas Jenuwein vom *Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik* in Freiburg. Überzeugend knapp und klar bereits seine Definition der Epigenetik: „Epigenetik ist die Weitergabe erworbener Information ohne Veränderung der DNA-Sequenz." In diesem Ton geht der Text weiter, der den aktuellen Stand der Wissenschaft präzise zusammenfasst. |

Thomas Jenuwein mit einem Modell des Chromatins (Histone weiß, DNA blau, rote Fähnchen für Histon-Methylierungen).

termine

Setzt Epigenetik Mütter zu sehr unter Druck?

Sarah J. Richardson et al.: Don't blame the mothers. Nature 512, 14.08.2014, S. 131–132.

Die Wissenschaftshistorikerin und Gender-Forscherin Sarah Richardson von der *Harvard University* in Cambridge, USA, warnt mit Kollegen in einem Kommentar in *Nature,* dass eine zu undifferenzierte Bewertung der neuesten epigenetischen Forschung sowohl durch die Wissenschaftler selbst als auch durch die Medien werdenden Müttern schaden könne. Oft werde zu sorglos mit den neuen Fakten über den prägenden Einfluss der Zeit im Mutterleib umgegangen. Schwangere müssten annehmen, sie selbst wären zwangsläufig schuld, wenn ihr Kind später erkranke. Eine derart eindimensionale Auslegung der Daten sei aber völlig übertrieben. Immerhin räumen die Kommentatoren ein, dass die bisherigen Erkenntnisse durchaus gute Argumente dafür liefern, dass die Politik werdende Eltern besser unterstützen solle.

Genau das ist übrigens auch der Standpunkt, der in diesem Newsletter ebenso wie in anderen Publikationen seines Autors immer wieder eingenommen wird. Wer den *Newsletter Epigenetik* regelmäßig liest, wird ohnehin wissen, dass epigenetische Prägungen im Mutterleib – sofern ihre Existenz für den Menschen bereits eindeutig belegt wurde – zwar eine wichtige Rolle spielen können, dass sie aber nur einige unter sehr vielen verschiedenen prägenden Einflüssen sind. |

Mainz: RNA, Genregulation, Chromatin

https://www.imb-mainz.de/seminars-meetings/meetings/the-2014-imb-conference/

09.10.2014 bis 12.10.2014
Mitte Oktober findet am Mainzer *Institut für Biomedizin (IMB)* eine Konferenz statt, die es sich zur Aufgabe gemacht hat, die vielen verschiedenen Ansätze aus den Bereichen der RNA-Forschung, der Genregulation und der Chromatinstruktur zusammenzuführen. Somit dürfte für jeden etwas Spannendes dabei sein – zumal viele erstklassige Referenten zugesagt haben. Ko-Organisator ist David Baulcombe (Cambridge). |

Cambridge: Epigenomik von Volkskrankheiten

https://registration.hinxton.wellcome.ac.uk/display_info.asp?id=441

28.10.2014 bis 31.10.2014
Diese Tagung führt Epigenomiker, Bioinformatiker und Genetiker zum vierten Mal im altehrwürdigen Cambridge, Großbritannien, zusammen. Hier sollen sie auf Einladung des *Wellcome Trusts* Fortschritte bei der Bekämpfung von Volkskrankheiten diskutieren. Klar, dass viele weltbekannte Experten dabei sind. Der Besuch dürfte sich also lohnen. |

Freiburg: Epigenetik-Meeting Nummer drei

http://www.ie-freiburg.mpg.de/723350/Max_Planck_Epigenetics_Meeting

03.12.2014 bis 05.12.2014
Schon das erste Freiburger Epigenetik-Meeting im Jahr 2010 war ein voller Erfolg. Nun freut sich die Gemeinde der besten Epigenetiker zum dritten Mal darauf, in vertrautem Kreis auch mit jungen, weniger bekannten Kollegen ins Gespräch zu kommen und viele neue Ideen zu diskutieren. Keynote-Speaker ist der renommierte Stammzellforscher Hans Schöler (Münster). |

impressum

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

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

Titelbild: Grafische Darstellung einer 30-Nanometer-Faser, einer typischen Struktur des Chromatins. Der DNA-Faden (grün) ist um Nukleosomen aufgewickelt. Je zwei gegenüberliegende Nukleosom-Paare bilden ein Tetranukleosom (gleichfarbig). Die Tetranukleosomen reihen sich aneinander und bilden eine Doppelhelix. Aus einem Video des *Institute of Biophysics, Chinese Academy of Science.*

Weitere Fotos/Grafiken: Tilman Frischling; Jürgen Liebig et al.; LCSB 2014; V. Altounian/*Science Translational Medicine;* J. Faber/MPI-IE.

Autor / Herausgeber sowie verantwortlich für den Inhalt:

Dr. rer. nat. Peter Spork
Gneisenaustr. 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°
klimaneutral
Druck | ID: 10170-1301-1730