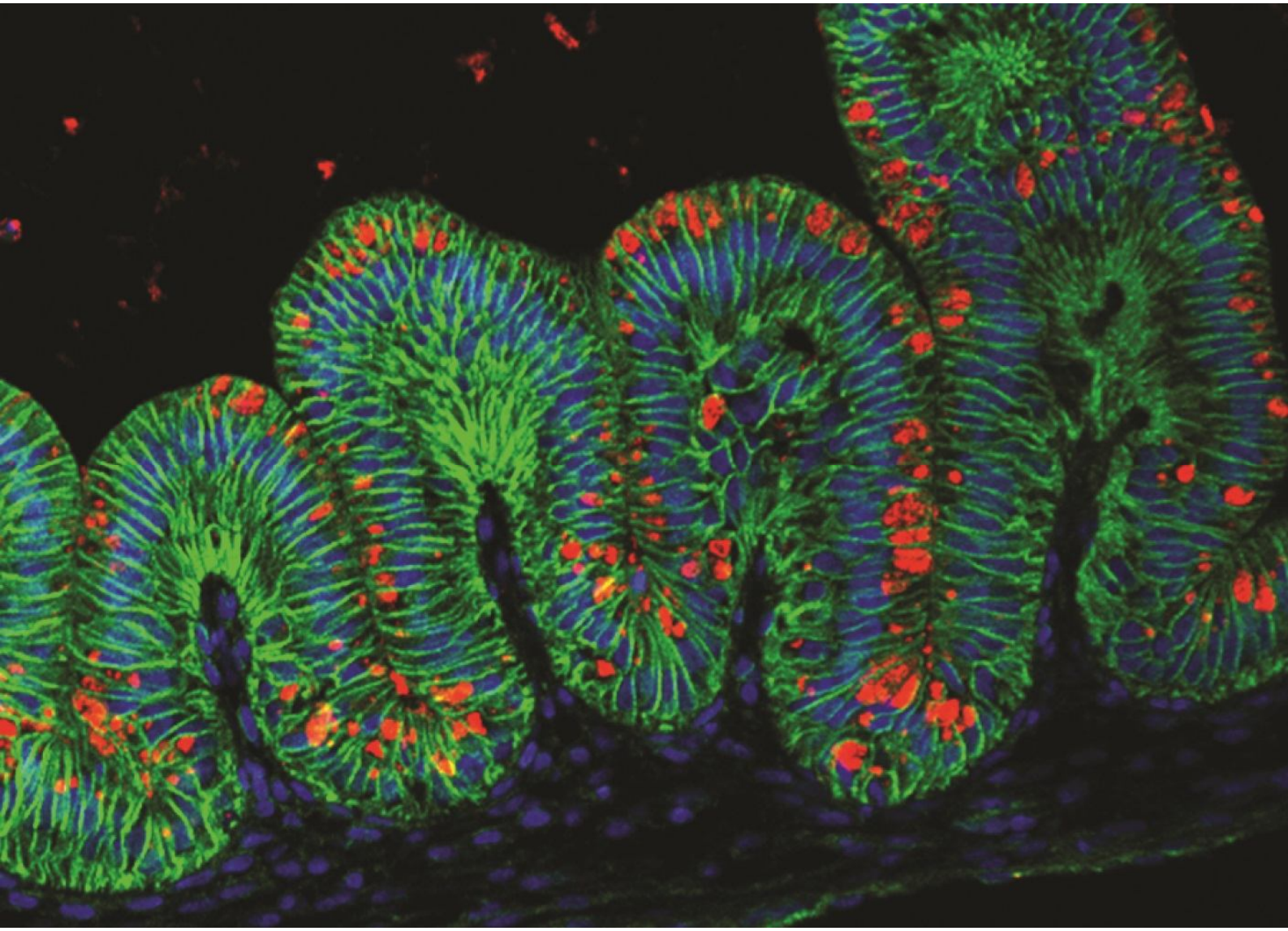
epigenetik

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

Der *Newsletter Epigenetik* erscheint bereits im fünften Jahr. Vor Ihnen liegt die 19. Ausgabe. Es ist eine ganz besondere. Denn es ist die letzte, die von der *Celgene Deutschland GmbH* finanziert wird. Ich möchte mich deshalb für das außerordentliche Engagement und die großartige Zusammenarbeit bedanken. Die stetig gewachsene Nachfrage nach dieser quartalsweise erscheinenden Übersicht über eines der wichtigsten Forschungsgebiete unserer Zeit, zeigt, wie wichtig dieser Einsatz war.

Um die 400 Meldungen und Terminhinweise sind inzwischen erschienen. Immer häufiger erhielt ich Anfragen, ob man in diesem „Archiv, das quasi täglich mit neuen Meldungen anschwillt", wie die *FAZ* einst schrieb, nicht auch recherchieren könne. Und damit komme ich auch schon zur Zukunft: Mit dieser Ausgabe gehen wir so richtig online. Ab sofort wird es nicht nur die PDFs der Newsletter zum Herunterladen im Internet geben, sondern auf der Seite *www.newsletter-epigenetik.de* ein Archiv mit allen bisher erschienenen Artikeln – samt Volltext- und Schlagwortsuche.

Neue Artikel werden in Zukunft auch schon vor Erscheinen des Newsletters auf dieser Seite eingestellt. Der Newsletter wird also noch aktueller. Wer möchte, kann sich per RSS-Feed automatisch auf neue Beiträge aufmerksam machen lassen. Nach wie vor wird aber alle drei Monate ein Newsletter erscheinen, der als PDF über den bestehenden Email-Verteiler versendet wird. Neue Abonnenten können sich direkt auf der Website anmelden.

Das einzige, was wegfällt, ist der gedruckte und von *Celgene* versendete Newsletter mitsamt seinem ausgesprochen schönen Layout, für das die Kommunikationsagentur *Selinka/Schmitz* in Köln verantwortlich war (auch dafür Danke).

Bleibt nur noch ein letzter, nicht ganz unbedeutender Punkt: Als freiberuflicher Journalist bin ich natürlich darauf angewiesen, für meine Schreiberei auch bezahlt zu werden. Wenn Sie also einen potenziellen Sponsor dieses Newsletters kennen, informieren sie ihn oder mich oder gleich uns beide. Auf der Website ist noch reichlich Platz für Banner.

Herzlich, Ihr Peter Spork

inhalt

grundlagenforschung _____ 4

Mini-Mägen aus der Retorte
Wie lautet die beste Definition der Epigenetik?
Zweigeschlechtliche Pflanzen dank RNA-Interferenz
Schlafentzug verändert Epigenetik des Gehirns
Wie der DNA-Code Epigenetikern weiterhilft
Mikro-RNAs regulieren Stressreaktion von Mäusen
Positive Folgen von frühkindlichem Stress
Epigenetische Evolution bei Darwinfinken?
Überraschung im Blut
Epigenom des Herzens

onkologie _____ 10

Evolution im Prostatakrebs
Epigenetisches Medikament hilft im Experiment gegen Hirntumor
Transporter für Anti-Mikro-RNA gefunden
Mit RNA-Interferenz gegen resistenten Leberkrebs

wirtschaft, projekte & medien _____ 12

Epigenomik von komplexen Erkrankungen
Epigenetik und Diabetes
Epigenetik für die Umwelt
EpiBeat ist noch interessanter geworden

personalien _____ 12

termine _____ 14

impressum _____ 15

grundlagenforschung

Mini-Mägen aus der Retorte

Kyle W. McCracken et al.: Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids. Nature, 29.10.2014, Online-Vorabpublikation.

Die zunehmende Differenzierung einer Zelle, von der Stammzelle, die sich noch in verschiedene Richtungen entwickeln kann, hin zu einem der rund 200 hochspezialisierten menschlichen Zelltypen, ist vor allem ein epigenetisches Phänomen. Erst die bleibende Programmierung der Zelle durch die Veränderung epigenetischer Markierungen an und neben den Genen sorgt nämlich für ein spezifisches Genaktivitätsmuster und damit für deren Individualisierung. Wie gut die Wissenschaft diese Prozesse inzwischen künstlich nachvollziehen kann, unterstreicht jetzt eine beeindruckende Publikation US-amerikanischer Forscher im Fachblatt *Nature.*

Kyle McCracken und Kollegen verwandelten Stammzellen in Zellkulturen in winzige menschliche Mägen, mitsamt den verschiedenen typischen Bestandteilen einer Magenschleimhaut (siehe Titelbild). Diese *humanen gastrischen Organoide (hGOs)* sollen nun dabei helfen, Krankheiten des Magens besser zu verstehen. Dazu infizieren die Forscher die *hGOs* zum Beispiel mit dem verbreiteten Auslöser von Magenschleimhautentzündungen, *Helicobacter pylori*, und beobachten, wie die Mini-Mägen reagieren. |

Wie lautet die beste Definition der Epigenetik?

Andreas Plagemann: Perinatale Programmierung, neuro-endokrine Epigenomik und präventive Medizin – Das Konzept der Vegetativen Prägung. Nova Acta Leopoldina NF 120, 2014, S. 197-225.

Im vergangenen *Newsletter Epigenetik 3/2014* wurde eine denkbar knappe neue Definition der Epigenetik von Thomas Jenuwein, Freiburg, vorgestellt: „Epigenetik ist die Weitergabe erworbener Information ohne Veränderung der DNA-Sequenz." Die meisten früheren Definitionen lauteten ungefähr: „Die Epigenetik beschäftigt sich mit molekularbiologischen Informationen, die Zellen speichern und an ihre Tochterzellen weitergeben, die aber nicht im DNA-Code enthalten sind." Der Epigenetiker Michael Skinner formulierte es im Jahr 2010 folgendermaßen: „Die Epigenetik beschäftigt sich mit molekularen Prozessen im Umfeld der DNA, die die Aktivität des Genoms unabhängig von der DNA-Sequenz regulieren und mitotisch stabil sind." Mitotisch stabil bedeutet hier, dass die Prozesse Zellteilungen überstehen.

Dass es angesichts der rapiden Veränderungen des Gebiets schwierig ist, eine ebenso korrekte wie aktuelle und griffige Definition der Epigenetik zu finden, leuchtet ein. Da ist es bemerkenswert, zu welchem Fazit Andreas Plagemann, Leiter der *Abteilung Experimentelle Geburtsmedizin* an der *Charité*, Berlin, in einem Übersichtsartikel für die *Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina* kommt. Plagemann entwirft das Konzept der „Vegetativen Prägung", das die Erkenntnisse der Epigenetik mit dem neuesten Wissen über die Einflüsse der Umwelt auf die biologische Entwicklung neuen Lebens (perinatale Programmierung) verbindet.

Auf der Basis dieses Konzepts, das die epigenetische Welt nicht genetisch sondern entwicklungsbiologisch betrachtet, und deshalb die Weitergabe der epigenetischen Information für zweitrangig hält, findet er folgende Definition der Epigenetik: „Die Lehre von den Interaktionen der Gene mit ihren Produkten und der umweltabhängigen Determination und Modifikation der Genaktivität und Genexpressivität, die den Phänotyp bedingen."

Was meinen Sie, liebe Leser: Welche Definition trifft es am besten? Vielleicht gelingt es uns ja, eine fruchtbare Diskussion zu diesem Thema anzustoßen. Der Autor und Herausgeber freut sich jedenfalls auf neue Kommentare und Vorschläge – und berichtet darüber gerne im nächsten Newsletter. |

Zweigeschlechtliche Pflanzen dank RNA-Interferenz

Takashi Akagi et al.: A Y-chromosome-encoded small RNA acts as a sex determinant in persimmons. Science 346, 31.10.2014, S. 646-650.

Es gibt nur wenige Pflanzen mit unterschiedlichen Geschlechtern. Zu diesen zählt der ostasiatische Kakibaum *Diospyros lotus* mit seinen orangeroten essbaren Früchten. Einzelne Bäume sind entweder männlich oder weiblich. Jetzt fanden japanische Forscher heraus, dass eine epigenetische Genregulation für den Geschlechtsdimorphismus verantwortlich ist. Männliche Pflanzen besitzen ein Y-Chromosom, weibliche nicht. Auf diesem Chromosom befindet sich der Code für eine kleine RNA, die nicht etwa den Bauplan für ein Protein enthält, sondern zur epigenetischen Unterdrückung der Übersetzung eines andern Gens dient.

Die kleine RNA heißt etwas umständlich „Bezwinger des männlichen Wachstumsunterdrücker-Gens *MeGI*" (Oppressor of *MeGI*), doch die Beschreibung passt: Per RNA-Interferenz, einer epigenetischen Genregulation, für deren Entdeckung im Jahr 2006 der Medizin-Nobelpreis verliehen wurde, macht die vermännlichende RNA ein Gen unwirksam, dessen Aktivität dafür sorgt, dass die Pflanze weiblich wird. Die Forscher vermuten, damit ein verbreitetes Prinzip der Geschlechtsbestimmung gefunden zu haben. So laufe die Entwicklung zu männlichen oder weiblichen Seidenspinnern beispielsweise ganz ähnlich ab. |

Die Früchte des Kakibaums sind nicht nur schön sondern auch lecker.

Schlafentzug verändert Epigenetik des Gehirns

Olena Ventskovska, Tarja Porkka-Heiskanen & Nina N. Karpova: Spontaneous sleep-wake cycle and sleep deprivation differently induce Bdnf1, Bdnf4 and Bdnf9a DNA methylation and transcripts levels in the basal forebrain and frontal cortex in rats. Journal of sleep research, 15.09.2014, Online-Vorabpublikation.

Veränderungen des Nervennetzes im Zwischen- und Großhirn werden für die Fähigkeit zum Lernen verantwortlich gemacht. Angeregt wird diese neuronale Plastizität über eine Proteinfamilie namens *Brain-derived neurotrophic factor (Bdnf)*. Es ist bekannt, dass deren Konzentration im Tagesverlauf schwankt und sich durch äußere Einflüsse wie Stress und Schlaf beeinflussen lässt. Offenbar verändern die Einflüsse epigenetische Schalter um und an den beteiligten Genen. Nun zeigten Forscher aus Finnland und der Ukraine, dass dies für die Menge an Schlaf tatsächlich zutrifft.

Durften Ratten ausreichend schlafen, erhöhte das in der anschließenden Wachzeit die DNA-Methylierungen an den Kontrollregionen bestimmter *Bdnf*-Gene. Die zugehörigen Proteine wurden weniger stark abgelesen. Litten die Tiere an Schlafentzug, blieb dieser Effekt aus. Es kann gut sein, dass dieser Zusammenhang mitverantwortlich dafür ist, dass Tier und Mensch im Schlafentzug weniger gut lernen als sonst. |

Wie der DNA-Code Epigenetikern weiterhilft

John W. Whitaker, Zhan Chen & Wei Wang: Predicting the human Epigenome from DNA motifs. Nature Methods, 21.09.2014, Online-Vorabpublikation.

Epigenetische Veränderungen des Erbguts finden nicht wahllos und auch nicht überall statt. Damit die epigenetischen Enzyme andocken und ihre Arbeit aufnehmen können, muss der DNA-Code bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Deshalb gibt es in dem Bereich der DNA, der keine Baupläne für Proteine enthält, eine Reihe von regulatorischen Abschnitten, die zum einen die Aktivität eines oder mehrerer Gene kontrollieren und zum anderen gezielt epigenetisch zugänglich oder unzugänglich gemacht werden können. Auf diesem Weg entscheidet das Epigenom einer Zelle darüber, welche Gene aktivierbar sind und welche nicht. Für Epigenetiker ist es wichtig, diese Regionen ausfindig zu machen und auf diesem Weg zu erkennen, welche epigenetischen Veränderungen besonders bedeutsam sind und welche nicht.

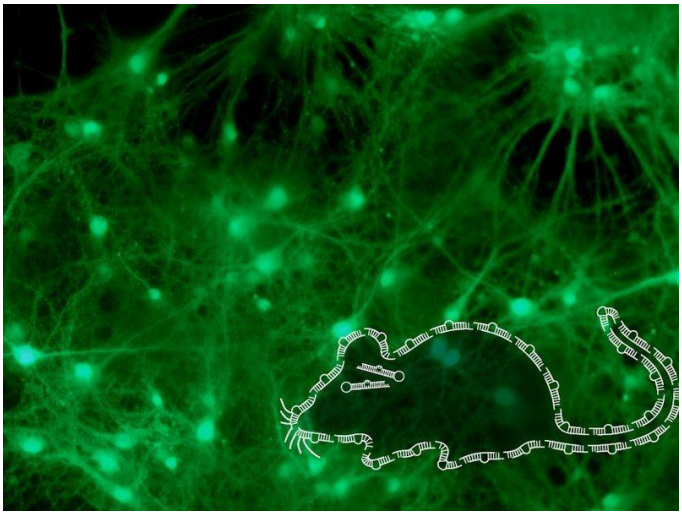
John Whitaker und Kollegen aus den USA präsentierten jetzt eine Methode, mit deren Hilfe sie einen Katalog solcher epigenetisch wichtiger DNA-Abschnitte erstellen konnten. Damit gelang es ihnen bei menschlichen Zellen, allein aus der genetischen Information Rückschlüsse auf deren epigenetische Kontrolle zu schließen, etwa wo welche Art von Histonmodifikation bevorzugt auftreten kann und wo nicht. Die Resultate sind frei im Internet verfügbar (*wanglab.ucsd.edu/star/epigram*). |

Mikro-RNAs regulieren Stressreaktion von Mäusen

Naama Volk et al.: Micro RNA-19b associates with Ago2 in the Amygdala following chronic stress and regulates the adrenergic receptor Beta 1. The Journal of Neuroscience 34, 05.11.2014, S. 15070-15082.

Bleibende Veränderungen des Gehirns als Reaktion auf anhaltenden Stress sind der Bereich der Biopsychologie, den die Epigenetik bislang am weitesten voran gebracht hat (siehe zum Beispiel auch die nächste Meldung). Nun fanden Forscher des *Max Planck – Weizmann Labors für experimentelle Neuropsychiatrie und Verhaltensneurogenetik* in Rehovot, Israel, und München ein weiteres Puzzleteil dieser komplexen Reaktion. Werden Mäuse permanent Stress ausgesetzt, reagiert die Epigenetik einer Region namens Amygdala, die für die Kontrolle von Angst und Wut wichtig ist.

Durch den Stress bilden die Amygdala-Zellen plötzlich größere Mengen der Mikro-RNA Nummer 19b. Diese sorgt auf epigenetischem Weg dafür, dass weniger Rezeptoren für das Stresshormon Noradrenalin gebildet werden. Als eine Folge, konnten die Mäuse später besser mit einer experimentellen Stresssituation umgehen als andere Mäuse. „Die räumlich begrenzte Regulierung des Noradrenalin-Rezeptors durch die Mikro-RNA 19b ermöglicht angemessene Reaktionen in stressigen Situationen. So können die Tiere ihr Verhalten an wechselnde Begebenheiten anpassen“, erklärt die Erstautorin der Studie, Naama Volk. |



Schematische Mikro-RNAs bilden den Umriss einer Maus; im Hintergrund sind Nervenzellen.

Positive Folgen von frühkindlichem Stress

Katharina Gapp et al.: Early life stress in fathers improves behavioural flexibility in their offspring. Nature Communications 5, 18.11.2014, doi: 10.1038/ncomms6466.

Die Arbeitsgruppe um Isabelle Mansuy von der *Universität* und *ETH Zürich* liefert derzeit erstaunlich viele wichtige Resultate darüber, wie sich eine frühkindliche Traumatisierung bei Mäusen über die epigenetische Programmierung von Zellen des Gehirns auf das Verhalten folgender Generationen auswirkt (siehe auch *Newsletter Epigenetik 02/2014* und *03/2014*). Bislang standen dabei eher negative Auswirkungen der extremen Stresserfahrung kurz nach der Geburt im Fokus. Doch nun legt die Gruppe ein Resultat vor, das eine andere Beobachtung bei Menschen erklärbar macht: Frühkindlicher Stress kann auch positive Folgen für die Persönlichkeit haben, etwa die Resilienz erhöhen.

Katharina Gapp und Kollegen setzten Mäuse und ihre Mütter starkem, traumatisierendem Stress aus. Und dann zeigten sie, dass die Nachfahren männlicher Mäuse, die derart stark belastet worden waren, sich besonders zielgerichtet und flexibel verhielten. Vermutlich gingen diese positiven Eigenschaften zurück auf eine epigenetische Hemmung der Aktivität des Rezeptors für das Stresshormon Aldosteron in einer wichtigen Region des Gehirns namens Hippocampus. Lösten die Forscher diese Hemmung jedenfalls bei einer Kontrollgruppe auf pharmakologischem Weg aus, verhielten sich diese Tiere ganz ähnlich.

Für den Effekt scheint die Veränderung des Histon-Codes der betroffenen Zellen verantwortlich zu sein. Das heißt, eine Modifikation der Histon-Proteine sorgt dafür, dass diese die DNA besonders fest verpacken und das Gen für den Aldosteron-Rezeptor weniger gut abgelesen werden kann. Dass die epigenetische Botschaft indes die Generationengrenzen überspringt, liegt wohl eher an einem anderen epigenetischen Schaltersystem: Zumindest konnten die Forscher zeigen, dass das Gen des Aldosteron-Rezeptors in den Spermien der traumatisierten Tiere ungewöhnlich häufig mit angelagerten Methylgruppen versehen war. |

Epigenetische Evolution bei Darwinfinken?

Michael K. Skinner et al.: Epigenetics and the evolution of Darwin's Finches. Genome Biology and Evolution 2, 14.07.2014, S. 1972-1989.

Darwinfinken gelten als Paradebeispiel der Evolution. Die Vögel leben auf den Galapagos-Inseln, wo sie Charles Darwin einst aufspürte und annahm, die Auftrennung in unterschiedliche Arten sei auf die räumliche Isolierung durch das Inselleben zurückzuführen. Nun könnte die Tiergruppe erneut Evolutionsgeschichte schreiben. Der US-Amerikaner Michael Skinner hat sich mit Kollegen die Genome und Epigenome mehrerer Arten angesehen und Hinweise darauf gefunden, dass an der Evolution der Tiere nicht nur Veränderungen der DNA (Gen-Mutationen) beteiligt sind, sondern auch über Generationen weitervererbte Änderungen des epigenetischen Methylierungsmusters der DNA (Epimutationen).

Da epigenetische Markierungen auch dann, wenn sie an folgende Generationen vererbt werden, nicht den Code der DNA verändern, geht man gemeinhin davon aus, sie beeinflussten die Evolution der Arten nicht. Doch Skinners Messung zeichnet ein anderes Bild: Er konnte die fünf untersuchten Arten letztlich besser anhand ihrer epigenetischen Merkmale dem bislang akzeptierten Stammbaum zuordnen als anhand der analysierten Gen-Mutationen. Epigenetische Unterschiede zwischen den Arten waren nicht nur häufiger sondern auch prägnanter als genetische. Zudem regulierten sie oft Gene, die eine wichtige Bedeutung für die Entwicklung der Vögel haben.

Skinners Folgerung klingt logisch, ist aber provokativ: Es sei durchaus denkbar, dass epigenetische Veränderungen zur molekularbiologischen Basis der Evolution der Darwinfinken beigetragen haben. Das bedeutet aber auch, dass die generationsübergreifende Vererbung erworbener Eigenschaften entgegen der Annahme klassisch denkender Genetiker sehr wohl zur Entstehung neuer Arten beiträgt. |

Überraschung im Blut

Sadia Saeed et al.: Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. Science 345, 26.09.2014, 1251086.

Shih-Chin Cheng et al.: mTOR- and HIF-1α-mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. Science 345, 26.09.2014, 1250684.

Lu Chen et al.: Transcriptional diversity during lineage commitment of human blood progenitors. Science 345, 26.09.2014, 1251033.

Elizabeth Pennisi: Metabolic shift may train immune cells. Science 345, 26.09.2014, S. 1550-1551.

Das europäische Konsortium zur systematischen, also epigenomischen Analyse der epigenetischen Schalter von Blut- und Immunzellen, *BLUEPRINT*, hat im Fachblatt *Science* einige seiner ersten Erkenntnisse publiziert. Darunter befindet sich mindestens eine faustdicke Überraschung: Anders als bisher gedacht, lässt sich auch das so genannte unspezifische Immunsystem des Menschen durch Krankheiten trainieren. Das würde bedeuten, dass erfolgreich überstandene Infektionen nicht nur wie Impfungen vor einer Rückkehr der gleichen Keime schützen, indem sie das spezifische Immunsystem anregen, sondern auch die allgemeine Bekämpfung von Infektionen verbessern.

Sadia Saeed und Kollegen entschlüsselten die epigenetischen Veränderungen, die die Reifung eines so genannten Monozyten, einer wenig ausgereiften Immunzelle, in eine Fresszelle (Makrophage) begleiten. Dabei zeigte sich auch, dass sich die Monozyten trainieren lassen. Setzten die Forscher die bakterielle Substanz *β-Glucan* bei, veränderten sich die Epigenome der Immunzellen. Sie bauten ein epigenetisches Gedächtnis in Form einer gezielten Veränderung der Histone und des DNA-Methylierungsmusters auf.

Shih-Chin Cheng ist Erstautor einer zweiten Studie des Teams, in dem es zeigen konnte, was bei diesem Training im Detail geschieht. Offenbar schaltet die Infektion bei den Monozyten einige Gene epigenetisch auf Aktivierbar, die den Stoffwechsel und damit die Leistungsfähigkeit der Zellen optimieren. Sie können in Zukunft besser auf Krankheitserreger reagieren. Nun hoffen die Forscher, mit Hilfe epigenetisch aktiver Pharmaka das unspezifische Immunsystem künstlich anregen oder im Falle schädlicher überschießender Immunreaktionen auch unempfindlicher machen zu können.

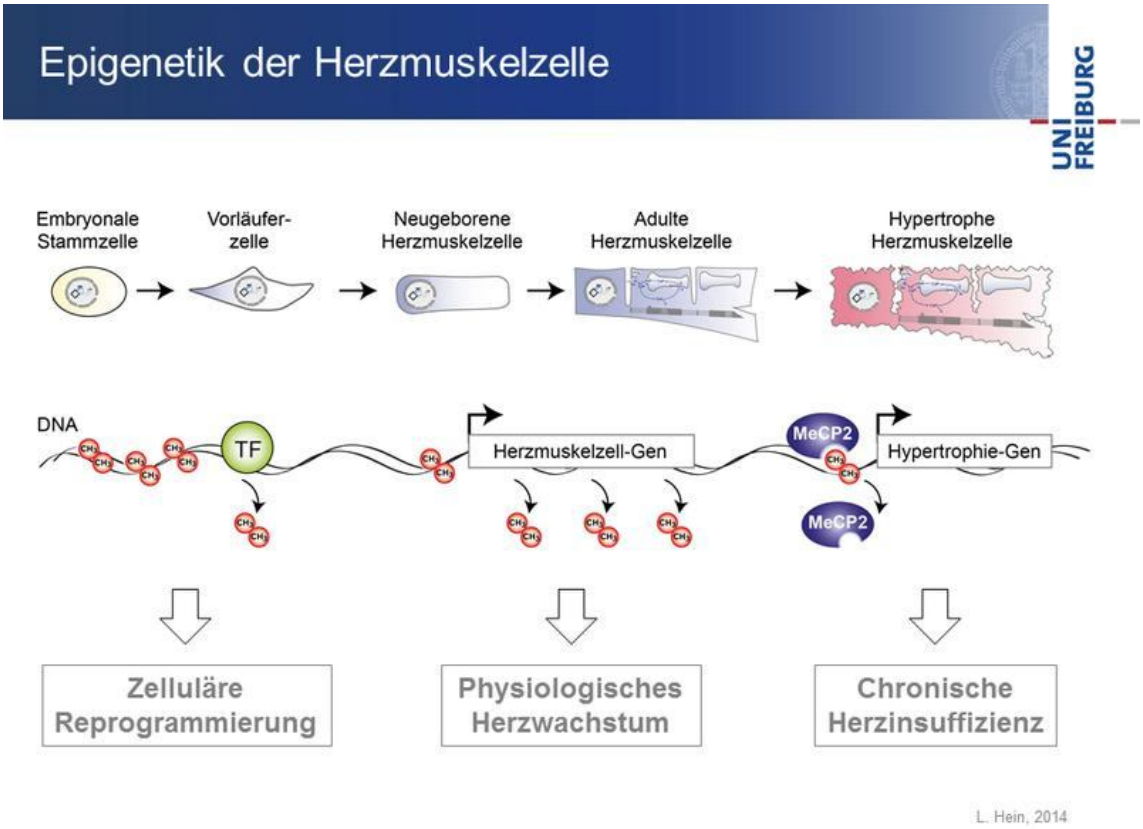
Die dritte Veröffentlichung beschäftigt sich mit den epigenetischen Veränderungen, die aus unspezifischen Blut-Vorläuferzellen verschiedene Arten von reifen Blutzellen werden lassen. Dabei beschreibt sie einige deutliche Veränderungen der Genaktivierungsmuster, die offenbar am Anfang wichtiger Differenzierungsschritte stehen. Diese grundlegenden Erkenntnisse könnten schon bald wichtig für das Verständnis von Erkrankungen des Blutes und des Immunsystems werden und bei der Entwicklung neuer, spezifischer Therapien helfen. |

Epigenom des Herzens

Ralf Gilsbach et al.: Dynamic DNA methylation orchestrates cardiomyocyte development, maturation and disease. Nature Communications 5, 22.10.2014, doi: 10.1038/ncomms6288.

Ein Team von Epigenetikern aus verschiedenen Instituten im Raum Freiburg/Basel hat sich die systematische Erforschung epigenetischer Markierungen von Herzmuskelzellen vorgenommen und nun erste interessante Resultate veröffentlicht. Der Vergleich der sehr genau erfassten Epigenome aus Zellkernen der Herzen von neugeborenen Mäusen, gesunden ausgewachsenen Tieren und solchen mit einer Herzinsuffizienz beleuchtet die entscheidenden epigenetischen Schritte auf dem Weg von der Reifung und dem Wachstum hin zum fertigen Herzen und weiter zum erkrankten Organ. Am Anfang steht dabei eine zunehmende Demethylierung der Gene, das heißt, es werden Methylgruppen von der DNA entfernt und damit Gene aktivierbar gemacht, die die Reifung der Zellen steuern.

Erkrankt das Herz, werden diese Gene wieder zunehmend stumm geschaltet. Das geschieht entweder, indem erneut Methylgruppen angelagert werden oder indem Enzyme binden, die den Histon-Code der Zellen verstellen. Epigenetisch erinnern die Zellen dann wieder an jene Neugeborener. Die Forscher um Ralf Gilsbach und Lutz Hein von der *Universität Freiburg* hoffen nun auf neue Erkenntnisse, wie angeborene Herzfehler oder chronische Herzschwäche entstehen und was man vielleicht eines Tages gegen diese Leiden unternehmen kann.



Während der Entwicklung aus Stamm- und Vorläuferzellen durchlaufen Herzmuskelzellen einen Reifungsprozess (obere Reihe), der von epigenetischen Markierungen gesteuert wird (untere Reihe). Zunächst werden Methylgruppen (CH-3) von der DNA entfernt. Dadurch erhalten Transkriptionsfaktoren (TF) Zugang zur DNA und können Gene aktivieren. Bei einer Herzinsuffizienz wird das pathologische Wachstum durch Proteine gesteuert, die an die DNA-Methylierung binden und stumm geschaltete Gene aktivieren können (zum Beispiel MeCP2).

onkologie

Evolution im Prostatakrebs

David Brocks et al.: Intratumor DNA methylation heterogeneity reflects clonal evolution in aggressive prostate cancer. Cell Reports 8, 07.08.2014, S. 798-806.

Epigenetiker vom *Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ)* in Heidelberg haben gemeinsam mit Kollegen aus aller Welt systematisch die genetischen und epigenetischen Veränderungen innerhalb einzelner Prostatatumore verfolgt. In fünf verschiedenen Fällen werteten sie biochemische Daten aus verschiedenen Regionen der Geschwulst, aus Krebsvorstadien und aus Metastasen, die vom Tumor abstammten, aus. Es zeigte sich, dass nicht nur jeder Prostatakrebs individuell ist, sondern dass sich auch innerhalb eines Patienten kaum einheitliches Tumorgewebe befindet. Der Krebs setzt sich aus vielen, mehr oder weniger aggressiven Zellen zusammen, die sowohl genetisch als auch epigenetisch unterschiedlich stark verändert sind. Offenbar mache das Krebsgewebe eine Art „Evolution" durch, folgern die Forscher um Christoph Plass, Mitherausgeber dieses Newsletters.

Genetische Veränderungen wie die Verdoppelung oder der Verlust ganzer DNA-Abschnitte gehen dabei Hand in Hand mit epigenetischen Veränderungen wie der Anlagerung von Methylgruppen an bestimmte Stellen der DNA. Co-Autorin Clarissa Gerhäuser kommentiert: „Die genetische und epigenetische Evolution der Prostatatumoren verläuft unabhängig voneinander, kommt aber zu demselben Ziel." Der „technisch weniger aufwändige Nachweis" von Epimutationen könne in Zukunft also wichtige Entscheidungen über die Behandlung eines Krebses erleichtern. |

Epigenetisches Medikament hilft im Experiment gegen Hirntumor

Rintaro Hashizume et al.: Pharmacologic inhibition of histone demethylation as a therapy for pediatric brainstem glioma. Nature Medicine, 17.11.2014, Online-Vorabpublikation.

So genannte Gliome im Bereich des Stammhirns treten meist bei Kindern auf und sind fast immer tödlich. Jetzt fanden US-amerikanische Onkologen heraus, dass in vielen Fällen die Epigenetik dieser Krebszellen gestört ist. Das Gen für ein bestimmtes Histonprotein ist verändert, so dass dort an einer wichtigen Stelle keine Methylgruppen (CH-3) mehr angelagert werden können. Weil sich damit die epigenetisch bedeutsame Bindung zwischen Histonen und dem Erbgutmolekül DNA verändert, beeinflusst es die Genregulation der Zellen und macht sie offenbar bösartiger.

Nun reicherten die Forscher mit einem Trick die Zahl der Methylgruppen an den Histonen der Krebszellen an. Genau genommen hemmten sie mit einem epigenetischen Medikament ein Enzym, das Methylgruppen zusätzlich von Histonen entfernt. Daraufhin verringerte sich das Wachstum der Krebszellen in einer Zellkultur und in Mäusen, denen menschliche Tumorzellen eingepflanzt worden waren. Die Überlebenszeit der Mäuse erhöhte sich deutlich. Natürlich lassen sich solche Resultate nicht einfach auf den Menschen übertragen, aber es könnte durchaus sein, dass den Forschern die Entwicklung einer neuen Behandlungsstrategie gelungen ist. |

Transporter für Anti-Mikro-RNA gefunden

Christopher J. Cheng et al.: MicroRNA silencing for cancer therapy targeted to the tumour microenvironment. Nature, 17.11.2014, Online-Vorabpublikation.

Mikro-RNAs sind wichtige epigenetische Botenstoffe. Ihr Bauplan steckt in so genannten nichtkodierenden Abschnitten der DNA, das heißt, in Regionen, die keine Gene, sprich Baupläne für Proteine enthalten. Erzeugt die Zelle Mikro-RNAs, zieht sie passende Boten-RNAs aus dem Verkehr, die den Code eines aktiven Gens für den Bau neuer Proteine bereitstellen. Mit dieser so genannten RNA-Interferenz kann die Zelle also gezielt die Übersetzung eines Gens herunterregulieren, ohne das Gen selbst zu verändern.

Längst ist bekannt, dass auch Krebszellen Mikro-RNAs erzeugen. Mit ihrer Hilfe unterdrücken sie Gene epigenetisch, mit denen die Zelle ihre eigene Entartung bekämpfen möchte. Diese Onko-Mikro-RNAs versuchen Forscher schon lange mit Anti-RNAs zu bekämpfen, die sich gezielt an ihre bösen Vettern anlagern und sie unschädlich machen. Doch was in Theorie und Reagenzglas gut funktioniert, versagt in der Realität, da es nicht gelingt, die *Anti-OncomiRs* genannten neuen Wirkstoffe zielsicher in Krebszellen einzuschleusen.

Das könnte sich nun ändern, denn Forschern aus den USA gelang die Kopplung der neuen Wirkstoffe an eine bestimmte Substanz, der es im typisch sauren Milieu von Krebszellen gelingt, durch Zellmembranen hindurch zu schlüpfen. Mit Hilfe dieses *pHILIP* getauften Moleküls schleusten sie erfolgreich eine Anti-Mikro-RNA gegen die als Krebsauslöser bekannte *OncomiR-155* in Lymphome von Mäusen ein. Nachdem sie die Substanz in die Nähe der Tumoren gespritzt hatten, verringerte sich in den Zellen die Aktivität der bösartigen Mikro-RNA, das Krebswachstum ging zurück und der Zustand der Mäuse besserte sich. Die Forscher hoffen nun auf eine neue Methode zum erfolgreichen Einsatz von Anti-Mikro-RNAs gegen Krebs. |

Mit RNA-Interferenz gegen resistenten Leberkrebs

Ramona Rudalska et al.: In vivo RNAi screening identifies a mechanism of sorafenib resistance in liver cancer. Nature Medicine 20, 10/2014, S. 1138-1146.

Obwohl mit dem Mittel *Sorafenib* seit kurzem eine erste systemische Behandlungsoption für Leberkrebs existiert, können Ärzte ihren Patienten noch immer kaum Hoffnungen machen. Die Krebszellen entwickeln nämlich sehr schnell eine Resistenz gegen das Mittel und wachsen weiter. Bestätigen sich allerdings Experimente eines deutsch-amerikanischen Forscherteams mit Mäusen auch beim Menschen, könnte ein epigenetischer Ansatz die Resistenzen in Zukunft unterbinden.

Ramona Rudalska und Kollegen testeten eine Reihe von Mikro-RNAs bei Leberkrebszellen in Mäusen, um herauszufinden, welche eventuell per RNA-Interferenz die Produktion eines Proteins behindert, das für die *Sorafenib*-Resistenz verantwortlich ist. Fündig wurden sie beim Gen *Mapk14*. Dessen epigenetische Blockade machte die Krebszellen wieder empfindlich gegenüber dem Medikament und verlängerte die Überlebenszeit der Versuchstiere. Einige Hinweise zeigen, dass die Resultate durchaus auf den Menschen übertragbar sein könnten: Auch in Kulturen mit menschlichen Leberkrebszellen, die nicht mehr auf *Sorafenib* ansprechen, ist *Mapk14* besonders aktiv. Und auch diese reagieren wieder empfindlich auf das Medikament, wenn das Resistenz-Gen blockiert wird. |

wirtschaft, projekte & medien

Epigenomik von komplexen Erkrankungen

www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/5376.php

Das deutsche *Bundesministerium für Forschung und Bildung (BMBF)* hat gemeinsam mit staatlichen Organisationen in Kanada (*CIHR*), Québec (*FRSQ*) und Frankreich (*ANR*) die Förderung eines neuen transnationalen Forschungsprojekts bekanntgegeben. Dabei geht es um die systematische Erforschung der epigenetischen Schalter in Geweben, die zu so genannten komplexen Krankheiten und Volkskrankheiten beitragen. Gemeint sind vor allem Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, neurodegenerative Erkrankungen und Stoffwechselkrankheiten.

Das Projekt namens „Epigenomik von komplexen Krankheiten" soll helfen, diese Leiden besser zu verstehen. In der Ausschreibung heißt es dazu: „Die sozioökonomische Bedeutung dieser Erkrankungen ist immens. Die Epigenomforschung untersucht in einem systemorientierten Ansatz die verschiedenen epigenetischen Faktoren und Veränderungen auf molekularer Ebene mithilfe von Hochdurchsatz-Methoden. Ein besseres Verständnis epigenetischer Mechanismen und Prozesse, die zu Volkskrankheiten und komplexen Erkrankungen führen, eröffnet daher die Chance zur Identifizierung und Entwicklung neuer Ansätze in der Prävention, Diagnose und Therapie."

Interessierte Arbeitsgruppen können Förderanträge bis zum 30. Januar 2015 einreichen. |

Epigenetik und Diabetes

idw-online.de/pages/de/news599812

Seit Mitte des Jahres wird das deutsch-französische Forschungsprojekt *EpiGlyko* vom *Bundesministerium für Bildung und Forschung* mit 860.000 Euro unterstützt. Unter Federführung des *Hemholtz Zentrum München* sollen die epigenetischen Folgen eines dauerhaft erhöhten Blutzuckerspiegels, wie ihn eine Diabeteserkrankung mit sich bringt, aufgeklärt werden. |

personalien

Michael Meaney, Neurobiologe an der *McGill University* in Montreal ist berühmt geworden für seine Experimente zu epigenetischen Veränderungen im Gehirn von Ratten, die in den ersten Tagen nach ihrer Geburt nur wenig von ihren Müttern umsorgt wurden. Jetzt erhält er für diese und weitere Resultate am 5. Dezember 2014 in Zürich den mit einer Million Schweizer Franken dotierten Klaus J. Jacobs Research Prize. Die *Jacobs Foundation* schreibt in ihrer Begründung, Meaneys „zukunftsweisende Spitzenforschung" habe gezeigt, „wie das Verhalten von Eltern die Entwicklung des Nachwuchses beeinflusst". Seine Forschung verspreche, „die Sozialpolitik maßgeblich zu verändern". |

Epigenetik für die Umwelt

www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/belastung-des-menschen-ermitteln/epigenetik

Auch das Umweltbundesamt hat die Epigenetik entdeckt. In einem neuen Forschungsprojekt soll es um die Erforschung epigenetischer Einflüsse von Substanzen aus der Umwelt gehen. Der Mensch sei einer großen Anzahl von Umwelteinflüssen ausgesetzt, die seine Epigenome verändern würden. Die Substanzen *Benzol* und *Bisphenol A* werden an dieser Stelle genannt. Das Amt schreibt dazu: „Für das Umweltbundesamt liegt die hohe Bedeutung dieses relativ jungen biologischen Gebiets im Gesundheitsschutz der Bevölkerung. Denn sowohl positive als auch negative Umwelteinflüsse können einen nachhaltigen Effekt auf die Gesundheit haben. Darum ist es wichtig herauszufinden, welche Umweltfaktoren zu epigenetischen Veränderungen führen." |

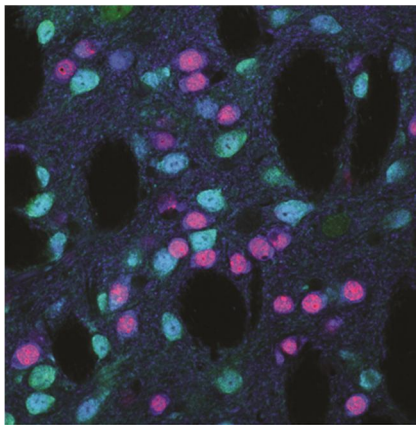
EpiBeat ist noch interessanter geworden

www.epibeat.com

Die Internetseite *EpiBeat* hat einen Relaunch hinter sich und ist nun ein ganzes Stück spannender geworden. Neuerdings können hier auch Forscher selbst bloggen und so auf eigene interessante Studien hinweisen oder die Arbeit ihre Kollegen beleuchten. Etwa wöchentlich erscheinen so meist spannende Beiträge zu aktuellen Fragestellungen der Epigenetik mit Verweisen auf die aktuelle Literatur.

So beschäftigt sich ein aktueller Artikel mit der epigenomischen Analyse der Zellen von Asthmapatienten. Lesenswert ist auch eine Zusammenfassung des aktuellen Stands zum Thema Epigenetik und Typ-2-Diabetes. Es wird gefragt, ob generationsübergreifende epigenetische Vererbung und die epigenetischen Folgen der Ernährung im Mutterleib verantwortlich dafür sind, dass „Alters"-Diabetiker immer jünger werden? Das sei noch immer unklar, so das Fazit, aber in einer aktuellen Studie gelang es immerhin, Ratten mit einer Art Diabetes mit Hilfe eines epigenetischen Medikaments ein Stück weit zu therapieren.

Interessant ist auch ein Artikel von Gilberto Fisone vom *Karolinska Institut* in Stockholm. Er berichtet über eine aktuelle Studie aus seinem Labor mit Mäusen, die an einer Art Parkinson erkrankt sind. Mit Kollegen fand er epigenetische Veränderungen in Gehirnzellen, die eine Folge der Gabe des Medikaments *L-Dopa* sein könnten und vielleicht verantwortlich dafür sind, dass Menschen, die dieses eigentlich effektive Medikament erhalten, nach einer gewissen Zeit extreme Nebenwirkungen zeigen. |



Immunfluoreszenz-Aufnahme, die epigenetische Veränderungen in Gehirnzellen von parkinsonkranken Mäusen sichtbar macht, die mit L-Dopa behandelt wurden.

termine

Keystone: Epigenetik und Krebs

keystonesymposia.org/index.cfm?e=Web.Meeting.Summary&meetingid=1315&subTab=summary

25.01.2015 bis 30.01.2015
Viele große Pharmafirmen, wie *AstraZeneca, Celgene* oder *Bayer HealthCare* sponsern dieses traditionsreiche Symposium in Keystone, Colorado, USA. Entsprechend praxisbezogen ist das Thema: Epigenetik und Krebs. Tatsächlich wachsen die Erkenntnisse darüber, wie epigenetische Veränderungen zu Krebserkrankungen beitragen, so rasant, dass mit vielen spannenden und hochaktuellen Beiträgen zu rechnen ist. Organisiert wird die Tagung von den bekannten Epigenetikern Tony Kouzarides und Kristian Helin. |

Heidelberg: Stammzellen und Krebs

www.embo-embl-symposia.org/symposia/2015/EES15-01/index.html

29.03.2015 bis 31.03.2015
Pluripotente Stammzellen haben eine große Bedeutung für die Erforschung von Krebskrankheiten – und sie haben eine Menge Gemeinsamkeiten mit Krebszellen, vor allem Krebsstammzellen. Auf dieser Tagung am *Europäischen Labor für Molekularbiologie (EMBL)* in Heidelberg sollen diese Aspekte diskutiert werden. Es geht dabei natürlich auch um die epigenetische Programmierung der entsprechenden Zelltypen. Keynote Speaker sind George Daley, USA, und Michael Stratton, Großbritannien. |

Lucca: Genetik und Epigenetik in Krebs

www.grc.org/programs.aspx?id=12552

12.04.2015 bis 17.04.2015
Wer es im Januar nicht nach Keystone, Colorado, schafft, sollte sich vielleicht für diese Tagung im italienischen Lucca anmelden. Auch hier geht es um Epigenetik und Krebs, vor allem um die Entzifferung der Genome und Epigenome von Krebszellen, mit dem Ziel, neue Therapien dagegen zu entwickeln. Ricky Johnston und Stephen B. Baylin organisieren die Tagung. |

impressum

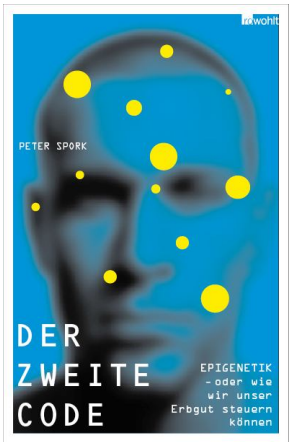
Der kostenlose *Newsletter Epigenetik* erscheint vierteljährlich seit April 2010.

Internet-Download (PDF), Online-Archiv und Email-Abonnement: www.newsletter-epigenetik.de

Titelbild: Immunfluoreszenz-Aufnahme eines *humanen gastrischen Organoids* (künstlich aus Stammzellen erzeugter Mini-Magen). Färbung mit E-Cadherin (grün), MUC5AC (rot) und DAPI (blau). Kyle McCracken, Cincinatti.

Weitere Fotos/Grafiken: Tilman Frischling; Alex Comai; Tali Wiesel, Weizmann Institute of Science; Lutz Hein, Universität Freiburg; Giada Spigolon, Karolinska Institut, Stockholm, Schweden; Jacobs Foundation.

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

Finanzierung:
Celgene Deutschland GmbH, München