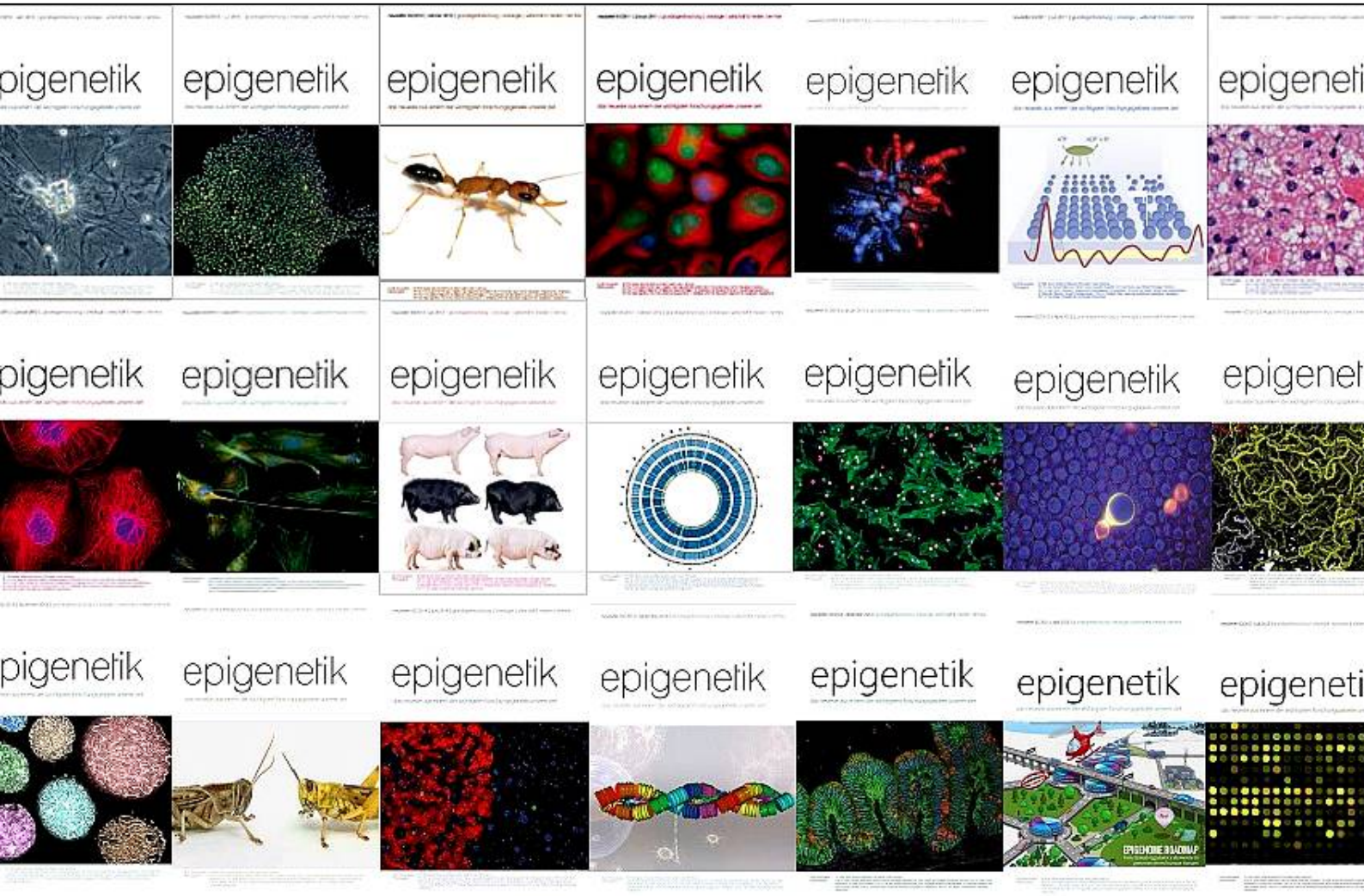
epigenetik

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

Nein, ein wirkliches Jubiläum gibt es nicht zu feiern. Dies ist der 22. *Newsletter Epigenetik*. Er beschließt den sechsten Jahrgang. Immerhin ist es gut möglich, dass mit dieser Ausgabe die 500. Meldung aus einem der wichtigsten Forschungsgebiete unserer Zeit erscheint. Es ist mir aber ehrlich gesagt zu mühsam, nachzuzählen.

Wenn Sie also auf dem aktuellen Titel alle 21 bislang erschienenen Titelbilder dieses Newsletters erblicken – fein säuberlich in chronologisch korrekter Reihenfolge – dann hat das den schlichten Grund, dass drei Reihen à sieben Titel genau das passende Format für dieses Layout ergeben. Gestalterische und inhaltliche Leitplanken existieren bei einem solchen Projekt natürlich einige. Dennoch habe ich jedes Mal versucht, das Optimale herauszuholen und einen unabhängigen, thematisch breit gefächerten, aktuellen und lesbaren Newsletter zu präsentieren. Die Mitherausgeber haben mich dabei jederzeit bereitwillig unterstützt. Danke dafür.

Seit vor etwa einem Jahr die Internetplattform *www.newsletter-epigenetik.de* online ging, ist vieles einfacher geworden. Es gibt nicht nur eine umfassende Datenbank, viele Texte erscheinen auch schon vor dem Versand der PDF-Ausgabe und man kann sich über die Verschlagwortung und Verlinkung rasch zu weiteren passenden Meldungen durchklicken. Probieren Sie es doch mal aus. Stöbern Sie in einer der aktuellsten und umfassendsten allgemeinverständlich geschriebenen Datenbanken zur Epigenetik im Netz. Auch als Abonnent(in) des *Newsletter Epigenetik* werden Sie über die Vielfalt erstaunt sein und sich wundern, wie viele Studien zu den unterschiedlichsten Themen an dieser Stelle bereits vorgestellt wurden.

Und wenn Sie sich ohnehin schon mal auf *www.newsletter-epigenetik.de* aufhalten, dann schauen Sie sich doch auch in aller Ruhe die bislang erschienenen, umseitig zusammengefassten Titel an. Entscheiden Sie, welcher Ihnen am besten gefällt und helfen mir bei meiner Arbeit, indem Sie eine kurze Rückmeldung auf meiner Facebook Autoren-Seite hinterlassen (*www.facebook.com/Peter-Spork-524796224258426*). Sie können mir natürlich auch eine Email schreiben (*newsletter@peter-spork.de*).

Dies ist zwar kein Preisausschreiben. Es gibt nichts zu gewinnen. Aber Sie haben gute Chancen, den Autor dieses Newsletters etwas glücklicher zu machen und Sie bestimmen ein Stück weit mit darüber, wie der Newsletter in Zukunft aussehen wird. Ich freue mich jedenfalls auf Ihre Anregungen, wünsche zunächst jedoch viel Spaß beim Lesen der vielen wie immer frischen Neuigkeiten dieser Ausgabe.

Herzlich, Ihr Peter Spork

inhalt

grundlagenforschung _____ 4

Epigenetischer Marker für Homosexualität
Ist Altern ein epigenetischer Prozess?
Wie das überzählige X-Chromosom runterfährt
Histon-Code bei Entwicklung unwichtig?
Verbindung zwischen Stress und Depression
Holocaust-Überlebende vererben Trauma
Erste Schritte der Zell-Reprogrammierung
Auch Histon-Code wird vererbt
Prägung auf den Feind

onkologie _____ 10

Epigenetisches Enzym schützt vor B-Zell-Lymphom
Epigenetische Signatur von Tumorsuppressor-Genen
Retinoblastome epigenetisch erkennen und behandeln
Wenn Leberkrebs die Hemmung verliert
Epigenetischer Doppelschlag gegen Pankreaskarzinom
B-Zell-Lymphome haben unterschiedliches Methylom

wirtschaft, projekte & medien _____ 13

4SC erhält Mittel aus *Eurostars*-Programm
Mikro-RNAs und Depression
Epigenetik und Persönlichkeitsstörungen
Neue Projekte der Carreras Leukämie-Stiftung

personalien _____ 14

termine _____ 15

impressum _____ 16

natürlich gut PerNaturam Die Natur weiß den Weg

diagenode epigenetics

grundlagenforschung

Epigenetischer Marker für Homosexualität

Tuck C. Ngun et al.: A novel predictive model of sexual orientation using epigenetic markers. Presented at American Society of Human Genetics 2015 Annual Meeting, Baltimore, Md., 08.10.2015.

www.ashg.org/press/201510-sexual-orientation.html

Ende 2012 stellten Mathematiker und Evolutionsbiologen um Sergey Gavrilets von der *University of Tennessee* ein neues Modell zur Entstehung der Homosexualität vor, das bis heute weltweit für Diskussionen sorgt. Danach hat Homosexualität eine epigenetische Ursache (siehe *Newsletter Epigenetik 01/2013*). Diese Theorie bestätigte jetzt Tuck Ngun, Humangenetiker aus den USA, mit einer Analyse der Epigenome eineiiger Zwillinge, die er auf einer Tagung in Baltimore präsentierte.

Ngun und Kollegen analysierten das DNA-Methylierungsmuster von 37 Paaren eineiiger Zwillinge, von denen einer homosexuell ist, der andere nicht. Zur Kontrolle dienten die Daten von zehn eineiigen Zwillingspaaren, bei denen beide homosexuell sind. Tatsächlich fanden die Forscher mit Hilfe trickreicher statistischer Analysen systematische epigenetische Unterschiede zwischen Zwillingen unterschiedlicher sexueller Orientierung. Dank dieser Markierungen konnten die Epigenetiker anschließend die sexuelle Orientierung der Testpersonen mit einer Wahrscheinlichkeit von 70 Prozent vorhersagen. „Nach unserem Wissen ist dies das erste funktionierende Beispiel eines Vorhersagemodells der sexuellen Orientierung, das auf molekularen Biomarkern beruht“, sagt Ngun.

Auf jeden Fall untermauert der Befund die drei Jahre alte These von Gavrilets und Kollegen. Danach verändern epigenetische Schalter, die direkt in der Zeit nach der Befruchtung eines Eis in Abhängigkeit vom Geschlecht gesetzt werden, die Reaktion des Organismus auf männliche Geschlechtshormone. Bei männlichen Embryonen wird die Hormonwirkung tendenziell verstärkt, bei weiblichen eher abgeschwächt. Auf diesem Weg soll die Epigenetik die Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale und der sexuellen Orientierung kanalisieren. Erbt nun ein Mann die weiblichen Markierungen seiner Mutter weil diese bei der Keimzellbildung nicht gelöscht wurden, oder erbt eine Frau die Markierungen ihres Vaters, begünstigt das der Theorie zufolge Homosexualität.

Bestätigt sich der neue Befund, wäre man der biologischen Ursache der Homosexualität also ein gutes Stück näher gekommen. Endlich verstünde man, warum Homosexualität zwar in manchen Familien gehäuft vorkommt, sich aber keine genetische Ursache dafür finden lässt. In betroffenen Familien wäre danach die Veranlagung erhöht, epigenetische Schalter weiterzugeben. Ein „Schwulen-Gen“ gäbe es nicht. Noch viel wichtiger wäre aber eine andere Erkenntnis: Gleichgeschlechtliche Liebe ist danach weder eine Krankheit noch ein Erziehungsprodukt, wie noch heute erschreckend viele Menschen annehmen. Man muss sie weder frühzeitig erkennen, noch irgendwie behandeln oder kann Betroffene umerziehen. Homosexualität ist eine ganz normale, evolutionsbiologisch nachvollziehbare Variante menschlichen Verhaltens. Nicht mehr – aber auch nicht weniger.

Ngun sieht es übrigens ähnlich, denn er hofft, seine Forschung helfe uns Menschen, uns selbst besser zu verstehen und zu akzeptieren, dass wir nun mal so sind, wie wir sind.

Ist Altern ein epigenetischer Prozess?

Payel Sen et al.: H3K36 methylation promotes longevity by enhancing transcriptional fidelity. Genes and Development 29, 01.07.2015, S. 1362 – 1376.

Immer mehr Resultate legen die Vermutung nahe, dass die Alterung von Lebewesen im Grunde ein epigenetisches Phänomen ist. Danach altert auch der Mensch, indem sich seine Zellen epigenetisch so verändern, dass sie weniger gut arbeiten sowie häufiger sterben, entarten oder entzündliche Prozesse befördern. Epigenetisch aktive Enzyme, die solche Prozesse rückgängig machen oder verhindern können – beispielsweise Sirtuine – gelten deshalb schon länger als mögliche Angriffspunkte für potenzielle Verjüngungspillen. Jetzt hat die Arbeitsgruppe von Shelley Berger, Epigenetikerin an der *University of Pennsylvania*, USA, die sich seit langem mit dem Altern beschäftigt, eine neue epigenetische Markierung entdeckt, die Zellen jung hält und so das Altern herauszuzögern scheint.

Bekannt war, dass der Histon-Code alternder Zellen immer lückenhafter wird, weil Histon-Proteine verloren gehen sowie insgesamt die Bindung zwischen DNA und Histonen immer unorganisierter wird. Dadurch werden offenbar zunehmend Gene oder Genbruchstücke abgelesen, die keinen Sinn ergeben oder sogar Schaden anrichten. Jetzt fanden Berger und Kollegen in Hefezellen, dass daran die Methylierung des H3-Histons an einer bestimmten Stelle (*H3K36*) maßgeblich beteiligt ist. Je seltener diese Markierung in einer Zelle auftritt, desto älter ist sie. Durch die Blockade eines Enzyms, das Methylgruppen von dieser Histonstelle entfernt, die epigenetischen Junghalte-Markierungen also auslöscht, konnten die Forscher die Zell-Alterung deutlich bremsen. Entsprechend behandelte Hefezellen lebten um 30 Prozent länger als andere Zellen.

Das Grundmuster der Hefezell-Alterung – dass wegen Störungen im Histon-Code immer mehr kurze, schädliche Genstücke abgelesen werden – fanden die Forscher übrigens auch bei Fadenwürmern. Ihrer Meinung nach ist es also durchaus anzunehmen, dass vergleichbare Prozesse auch bei Säugetieren, letztlich also beim Menschen wirken.

Wie das überzählige X-Chromosom runterfährt

Hendrik Marks et al.: Dynamics of gene silencing during X inactivation using allele-specific RNA-seq. Genome Biology, 03.08.2015, 16:149.

Schon früh in der Embryonalentwicklung eines weiblichen Säugetiers wird eines der beiden X-Chromosomen weitgehend epigenetisch deaktiviert, damit seine Gene nicht doppelt so häufig abgelesen werden wie bei männlichen Tieren, deren Zellen nur ein X-Chromosom besitzen. Diese so genannte Dosiskompensation ist wichtig für eine gesunde Entwicklung. Wie die epigenetischen Veränderungen am Geschlechtschromosom im Detail ablaufen war bislang aber weitgehend unklar. Deshalb hat jetzt ein Forscherteam um Hendrik Stunnenberg aus dem niederländischen Nijmegen bei Embryonen weiblicher Mäuse ganz genau hingesehen.

Danach werden die Gene von dem mittig gelegenen Zentrum des X-Chromosoms aus deaktiviert. Weniger stark abgelesene Gene werden zudem besonders rasch ruhig gestellt. Während der Umbauten sind die Gene auf dem anderen X-Chromosom ganz besonders aktiv, vermutlich um eine Überkompensation zu verhindern. Die wenigen Gene in so genannten Ausreißerzonen, die von der Inaktivierung ausgenommen sind, bleiben die gesamte Zeit über angeschaltet. Sie liegen überwiegend in Regionen, die sich zuvor auch räumlich aneinander gelagert hatten (*topologically associating domains, TADs*). Es gibt Hinweise, dass das auch für die menschliche Entwicklung gilt.

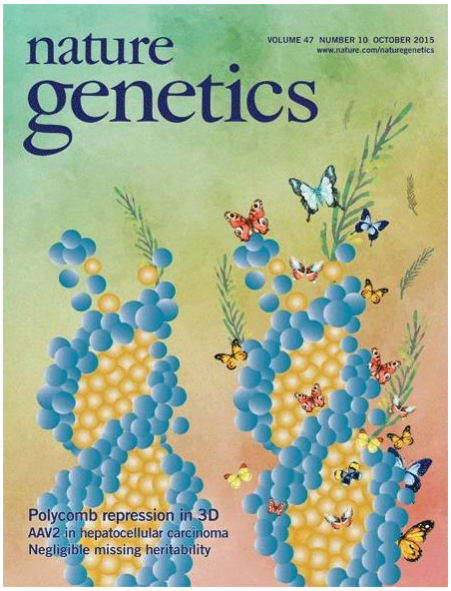
So genannte Glückskatzen haben ein dreifarbiges Fell. Sie sind immer weiblich, denn ihr Muster ist eine Folge der X-Chromosomen-Inaktivierung. Ein Geschlechtschromosom enthält das Gen für orangenes Fell, das andere enthält das Gen für schwarzes Fell. Weil es Zufall ist, welches X-Chromosom epigenetisch abgeschaltet wird, entstehen orangene und schwarze Flecke

Histon-Code bei Entwicklung unwichtig?

Silvia Pérez-Lluch et al.: Absence of canonical marks of active chromatin in developmentally regulated genes. Nature Genetics 47, 10/2015, S. 1158-1167.

Leider ist es bei der Epigenetik wie bei allen ernsthaften Wissenschaften: Je mehr neue Details Forscher ergründen, desto unübersichtlicher wird das Feld. In Sachen Histon-Code schien bislang zum Beispiel klar, es gibt Histon-Markierungen, die benachbarte Gene eher aktivierbar machen und andere, die Gene eher abschalten. In der Theorie sorgen die einen epigenetischen Veränderungen dafür, dass das Chromatin genannte DNA-Protein-Gemisch kompakt zusammenrückt, während die anderen Markierungen das Chromatin auflockern. Jetzt fand ein internationales Forscherteam um Roderic Guigo aus Barcelona aber heraus, dass diese Regel für bestimmte Gene zumindest bei Fliegen und Würmern nicht gilt.

Die Forscher werteten Daten des *modENCODE*-Projekts aus, das systematisch Regel-Elemente in den Genomen von Modellorganismen wie Fadenwürmern oder Fruchtfliegen sammelt. Dabei entdeckten Guigo und Kollegen, dass die Regulation solcher Gene, die im Laufe der Entwicklung von Fliege oder Wurm kurzfristig benötigt werden, offenbar unabhängig vom Histon-Code ist. Sie werden per Transkriptionsfaktor an- oder ausgeschaltet, obwohl in ihrer Nähe keine Histone das typische Methylierungsmuster für aktives Chromatin aufweisen. Dieses epigenetische Markierungsmuster setzen Zellen nach Meinung der Forscher vor allem dann ein, wenn bestimmte Gene dauerhaft aktiv bleiben sollen. Und da es Hinweise auf ähnliche Zusammenhänge auch aus Studien mit anderen Tieren gebe, könne es sich dabei sogar um ein generelles Phänomen handeln.



Das Titelbild von Nature Genetics zeigt Histon-Schmetterlinge, gemalt von Luisa Lente. Sie ließ sich vom hier vorgestellten Artikel und von Salvador Dali inspirieren.

Verbindung zwischen Stress und Depression

HauSheng Sun et al.: ACF chromatin-remodeling complex mediates stress-induced depressive-like behavior. Nature Medicine 21, 10/2015, S. 1146-1153.

Viele Forscher nehmen heute an, dass Depressionen durch toxischen Stress zumindest mit ausgelöst werden. Der Stress verstellt danach die Epigenome in wichtigen Stimmungs- und Angst-Zentren des Gehirns und verwandelt so dauerhaft den Stoffwechsel des Denkorgans. Deshalb hofft man auch, mit Hilfe der Epigenetik eines Tages eine neue Klasse viel versprechender Antidepressiva aufzuspüren. Nun hat ein Team um den bekannten US-amerikanischen Neuro-Epigenetiker Eric Nestler diese Hoffnung weiter genährt.

Die Forscher entdeckten bei stressempfindlichen Mäusen ebenso wie bei depressiven Menschen, dass ein bestimmtes epigenetisches Enzym namens *ACF Chromatin-remodeling complex* in den Belohnungszentren (*Nuclei accumbentes*) besonders aktiv sein muss, damit Stress die Symptome einer Depression auslöst. Das Enzym hilft dabei, Histone umzuprogrammieren. Und tatsächlich fanden die Forscher, dass sich der Histon-Code und das Genaktivierungsmuster in den betroffenen Zellen erst durch den Einsatz der Chromatin umbauenden Substanz messbar verändert hatten.

Holocaust-Überlebende vererben Trauma

Rachel Yehuda et al.: Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. Biological Psychiatry, 12.08.2015, Online-Vorabpublikation.

Dass traumatische Erlebnisse der Mutter während der Schwangerschaft nicht nur die eigene Stressregulation sondern auch die der Föten zeitlebens verändern können, ist schon länger bekannt. Zudem wurde mehrfach gezeigt, dass dafür epigenetische Veränderungen verantwortlich sind, die die Aktivierbarkeit solcher Gene steuern, die eine wichtige Aufgabe in der so genannten Stress-Achse übernehmen (siehe z. B. *Newsletter Epigenetik 4/2011: Stress und seine epigenetischen Folgen*). Eine vergleichbare Wirkung haben Traumatisierungen in der Zeit nach der Geburt. Was nun aber Rachel Yehuda vom *Mount Sinai Hospital* in New York und Elisabeth Binder, Direktorin am *Max-Planck-Institut für Psychiatrie* in München mit ihren Teams entdeckten, ist neu: Offenbar verändern auch Traumatisierungen aus der Zeit vor der Schwangerschaft die Epigenome später gezeugter Kinder. Die nächste Generation erbt eine veränderte Stressregulation. Dieser Befund könnte erklären, warum Kinder von Holocaust-Überlebenden häufiger an Stresskrankheiten leiden als andere Menschen.

Die Forscher untersuchten das Erbgut von 32 jüdischen Personen, die während des Holocausts in einem Konzentrationslager gefangen waren, gefoltert wurden oder sich verstecken mussten. Bei ihnen ist ein Gen namens *FKBP5*, das für die Stressregulation wichtig ist, im Vergleich mit gleichalten Juden, die nicht unter dem Holocaust leiden mussten, an einer bestimmten Stelle besonders stark methyliert (siehe auch *Newsletter Epigenetik 1/2013: Der Resilienz-Faktor*). Interessanterweise zeigen die Kinder der Holocaust-Überlebenden an exakt der gleichen Stelle ebenfalls eine epigenetische Auffälligkeit, die allerdings in die entgegengesetzte Richtung weist. Bei ihnen sind in Bezug zu den Kindern der Vergleichsgruppe auffallend wenige Methylgruppen an den entsprechenden DNA-Abschnitt angelagert. Man habe den Auslöser statistisch klar einkreisen können, betont Rachel Yehuda: „Die epigenetischen Veränderungen bei den Kindern scheinen nicht durch Erfahrungen in der Kindheit verursacht worden zu sein, sondern können tatsächlich nur durch das Holocaust-Erleben der Eltern erklärt werden."

„Zusammenfassend sprechen unsere Daten dafür, dass die physiologische Stressantwort der Nachkommen stark traumatisierter Menschen generationsübergreifend epigenetisch geprägt wird. Das kann zum erhöhten psychopathologischen Erkrankungsrisiko der folgenden Generation beitragen", folgern die Forscher. Schlagzeilenträchtig ließe sich auch formulieren: Traumata werden vererbt!

Völlig unklar bleibt indes, auf welchem Weg die Vererbung stattfindet. Möglich ist, dass ein ungewöhnlicher Stresshormonspiegel im Blut der Schwangeren die Stress-Achse des Föten anders prägt als bei anderen Kindern. Denkbar ist aber auch, dass das Trauma die Epigenome der elterlichen Keimzellen verändert, so dass die Anweisung zur vorsorglichen Anpassung an eine extrem belastende Umwelt direkt per Ei oder Spermium vererbt wird (transgenerationelle epigenetische Vererbung). Dass grundsätzlich beide Wege funktionieren, legen zahlreiche Tierversuche aus der letzten Zeit nahe. Bezogen auf den Menschen müssen zukünftige Studien also noch zeigen, *wie* er Traumata vererbt. Die Frage, *ob* er das tut, scheint jetzt immerhin geklärt.

Erste Schritte der Zell-Reprogrammierung

Bo-Hua Jiang et al.: CHD1L regulated PARP1-driven pluripotency and chromatin remodeling during the early-stage cell reprogramming. Stem Cells 33, 10/2015, S. 2961-2972.

Die künstliche Reprogrammierung von Körperzellen in das pluripotente Stadium, aus dem sich wie bei den allerersten Zellen eines neu gezeugten Menschen noch nahezu jede spätere Körperzelle entwickeln kann, gilt als großer Hoffnungsträger der Transplantationsmedizin. Nicht umsonst erhielt der Japaner Shinya Yamanaka im Jahr 2012 für die Erzeugung der ersten so genannten induzierten pluripotenten Stammzellen (*iPS-Zellen*) den Medizin-Nobelpreis. Seitdem arbeiten Forscher fieberhaft daran, die Prozesse, die bei der Reprogrammierung einer Zelle ablaufen, im Detail zu verstehen. Dabei hilft ihnen vor allem die Epigenetik, denn sie ist der Schlüssel zum Verständnis der Umprogrammierung von Zellen. „Die Epigenetik verstehen, heißt, das beste Rezept zur Herstellung von *iPS-Zellen* zu finden", sagt denn auch der Stammzellforscher Rudolf Jaenisch aus Boston, USA.

Jetzt haben Epigenetiker aus Taiwan ein wichtiges Puzzleteil auf der Suche nach diesem Rezept gefunden. Einige der ersten Schritte auf dem Weg zurück zur Pluripotenz steuert ein epigenetisch aktives Enzym namens *PARP1*. Es hilft, die Struktur der Histonproteine, um die die DNA aufgewickelt ist, so zu verändern, dass sich das Chromatin genannte DNA-Protein-Gemisch an manchen Stellen so wandelt, dass wichtige Gene wieder ablesbar werden. Noch war aber unklar, welche weiteren Stoffe *PARP1* bei dieser Arbeit unterstützen. Bo-Hua Jiang und Kollegen fanden nun, dass ein epigenetischer Helfer (*Chromatin remodeler*) namens *CHD1L* sich mit *PARP1* verbindet. Erst gemeinsam gelingt es den beiden, das Chromatin gezielt an den richtigen Stellen zu öffnen und so umzubauen, dass die Zelle den Weg in Richtung Pluripotenz einschlagen kann.

Auch Histon-Code wird vererbt

Keith Siklenka et al.: Disruption of histone methylation in developing sperm impairs offspring health transgenerationally. Science, 08.10.2015, Online-Vorabpublikation.

Geht es um die generationsübergreifende Vererbung epigenetischer Informationen per Keimbahn, also um die Weitergabe epigenetischer Schalter über Samen- oder Eizellen, zweifeln viele Epigenetiker noch immer. Zwar gibt es zunehmend Daten auch aus Experimenten mit Säugetieren, dass die so genannte transgenerationelle Epigenetik existiert. Doch kaum jemand kann schlüssig erklären, wie es dem zweiten Code gelingt, die doppelte Rückprogrammierung zunächst in eine Keimzelle und dann nach der Befruchtung in eine pluripotente Stammzelle zu überstehen.

Immerhin gibt es Hinweise, dass den Keimzellen Mikro-RNAs mitgegeben werden (siehe *Newsletter Epigenetik 02/2014*). Außerdem konnten Forscher zeigen, dass nicht alle an die DNA angelagerte Methylgruppen neu gesetzt werden, wenn die Keimbahn Generationsgrenzen überspringt (siehe *Newsletter Epigenetik 02/2015*). Was allerdings mit dem Histon-Code ist, war bislang unklar. Jetzt gelang jedoch einem internationalen Forscherteam ein deutlicher Beleg dafür, dass zumindest bei Mäusen auch das dritte epigenetische Schaltersystem vererbt wird.

Keith Siklenka und Kollegen erzeugten mit einem gentechnischen Trick männliche Mäuse, die zu viel eines epigenetischen Enzyms produzierten, so dass ihre Spermien einen fehlerhaften Histon-Code aufwiesen. Die Spermien hatten an einer bestimmten Stelle (*H3K4*) deutlich weniger doppelte Methylierungen als gewöhnliche Keimzellen. Diese Epimutation wirkte sich nicht nur auf den Histon-Code und die Genaktivität in der direkt nachfolgenden Generation aus. Die Effekte waren auch noch in zwei weiteren Generationen messbar, obwohl alle Nachkommen selbstverständlich immer nur natürlichen Mengen epigenetischer Enzyme ausgesetzt waren.

Prägung auf den Feind

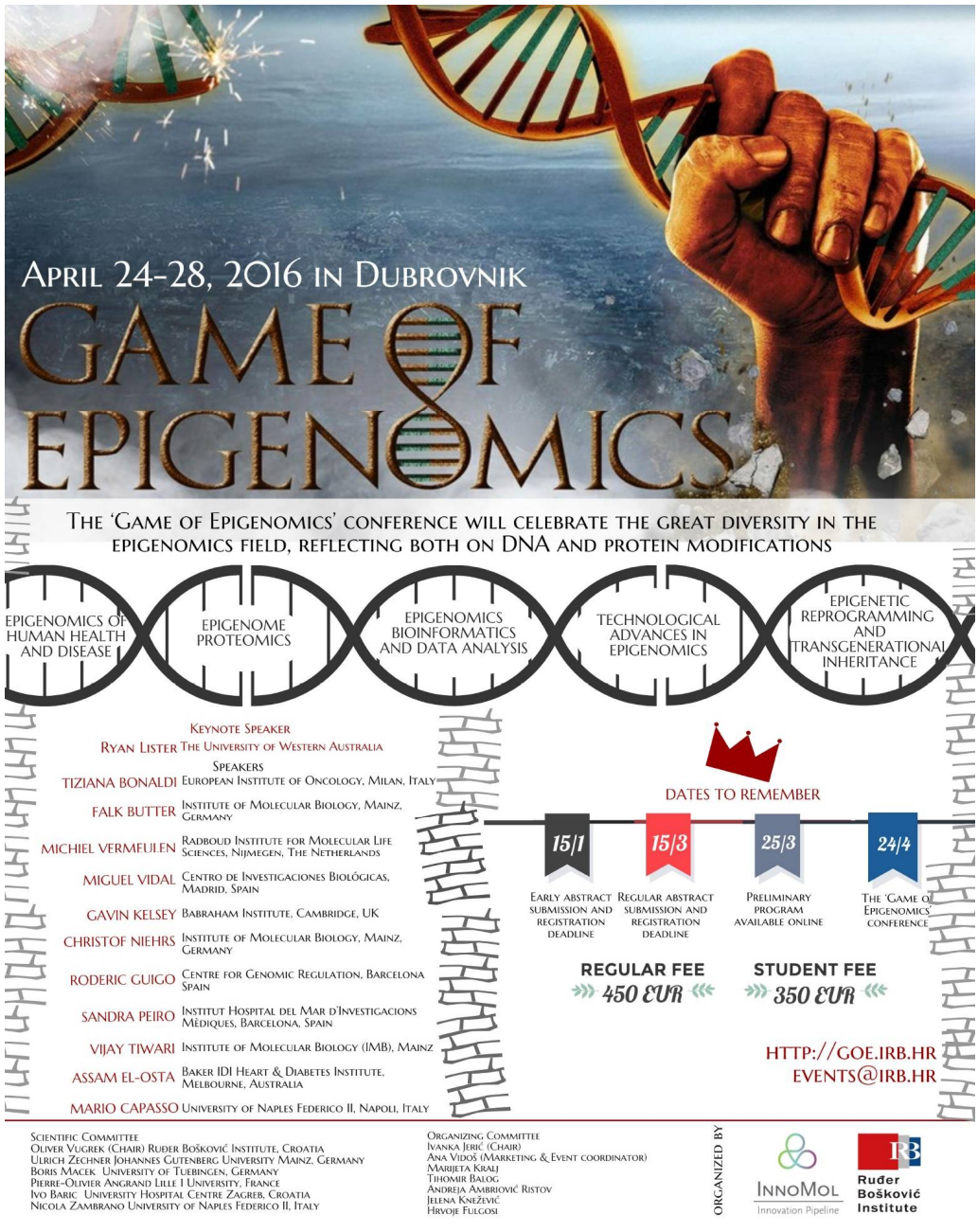
Sophie St-Cyr & Patrick O. McGowan: Programming of stress-related behavior and epigenetic neural gene regulation in mice offspring through maternal exposure to predator odor. Frontiers in Behavioral Neuroscience 9:145 06/2015.

Anhaltender Stress während der Trächtigkeit von Versuchstieren oder in der Phase kurz nach der Geburt verändert auf epigenetischem Weg die spätere Stressregulation des Nachwuchses. Das wurde bereits in vielen Studien untersucht, und es gibt deutliche Hinweise, dass ähnliche Zusammenhänge auch beim Menschen existieren. Jetzt haben kanadische Verhaltensepigenetiker den Zusammenhang auf eine besonders nachvollziehbare, weil vergleichsweise natürliche Weise untersucht: Riecht die Mutter immer wieder den Geruch von Feinden, überträgt es seine Furcht offenbar per epigenetischer Prägung auf die im Mutterleib heranreifenden Nachkommen.

Patrick McGowan und Sophie St-Cyr setzten trächtige Mäuse in der zweiten Schwangerschaftshälfte täglich für eine Stunde dem Geruch von Rotfüchsen oder Kojoten aus. Die Tiere der nächsten Generation, deren Stressregulationssystem genau zu dieser Zeit ausreifte, reagierten daraufhin als Erwachsene besonders furchtsam auf Raubtiergeruch. Begleitet wurde dieses Verhalten von messbaren epigenetischen Veränderungen im Gehirn. Die Nachkommen einer Kontrollgruppe verhielten sich hingegen völlig normal. Am stärksten Effekt bei den weiblichen Tieren. Sie reagierten auf den feindlichen Geruch sogar mit einer verstärkten Ausschüttung von Corticosteron, einem bei Nagetieren besonders wichtigen Stresshormon.

Offenbar reiche es bereits aus, wenn nur die trächtige Mutter ein Raubtier rieche, um die Stressregulation des Nachwuchses zeitlebens zu verändern, folgern die Forscher aus ihrem Experiment. Dass weibliche Nachkommen dabei noch empfindlicher reagierten, sei womöglich ebenfalls biologisch gewollt und liefere eines Tages vielleicht sogar eine Erklärung dafür, warum beim Menschen Frauen ein erhöhtes Risiko besitzen, eine affektive Störung wie eine Depression zu entwickeln.

Anzeige



onkologie

Epigenetisches Enzym schützt vor B-Zell-Lymphom

Ana Ortega-Molina et al.: The histone lysine methyltransferase KMT2D sustains a gene expression program that represses B cell lymphoma development. Nature Medicine 21, 10/2015, S. 1199 – 1208.

Beim so genannten B-Zell-Lymphom, einer der häufigsten Blutkrebsarten, ist meist das Gen eines epigenetischen Enzyms namens *KMT2D* mutiert. Das hat Forscher aus den USA dazu ermuntert, sich die Aufgaben dieser Substanz genauer anzusehen. Das Enzym baut als Histonmethyltransferase Methylgruppen an eine bestimmte Stelle der Histone an (*H3K4*) und steuert so die Genregulation der Zellen. Die Forscher zeigten nun, dass seine Aktivität die Entartung der Zellen unterdrückt. *KMT2D* verstellt oder stabilisiert den Histon-Code an einer Reihe von Genen, die wichtig für den Zellstoffwechsel sind oder Krebs aktiv bekämpfen. Eine Mutation des epigenetischen Enzyms fördere also vermutlich die Entartung der Zellen, indem sie die Aktivität anderer Tumorsuppressor-Gene störe, folgern die Forscher. Eventuell könne man deshalb mit einer epigenetischen Therapie erfolgreich in das Krankheitsgeschehen eingreifen.

Epigenetische Signatur von Tumorsuppressor-Genen

Kaifu Chen et al.: Broad H3K4me3 is associated with increased transcription elongation and enhancer activity at tumor-suppressor genes. Nature Genetics, 24.08.2015, Online-Vorabpublikation.

Tumorsuppressor-Gene schützen Zellen vor der gefährlichen Verwandlung in bösartige Tumorzellen. In Krebszellen sind sie deshalb häufig epigenetisch abgeschaltet. Das hat unter Umständen bereits zur Entstehung der Krankheit beigetragen, ist mitunter aber auch nur eine unerwünschte Folge der Entartung der Zelle, da sie den Krebs besonders aggressiv machen kann. Für gesunde Zellen ist es deshalb wichtig, ihre Tumorsuppressor-Gene jederzeit im Kampf gegen Krebs einsetzen zu können. Erstaunlicherweise war bislang dennoch weitgehend unbekannt, welcher epigenetische Schalter für diese lebenswichtige Aufgabe zuständig ist.

Jetzt haben Zellbiologen aus den USA zahlreiche Datenbanken mit epigenomischen Profilen und Angaben zu Mutationen gesunder und kranker Zellen durchforstet sowie Zellen aus der eigenen klinischen Forschung analysiert. Dabei fanden sie eine epigenetische Markierung, die in gesunden Zellen sehr häufig zuständig dafür zu sein scheint, Krebs unterdrückende Gene im aktivierbaren Zustand zu halten. Es handelt sich um die Anlagerung dreier Methylgruppen an einer bestimmten Stelle des Histonproteins vom Typ 3 (*H3K4me3*). Diese epigenetische Veränderung findet sich unabhängig vom Typ gesunder Zellen bei sehr vielen Tumorsuppressor-Genen. Ihre Existenz sorgt letztlich mit dafür, dass diese Zellen gutartig bleiben.

Die Forscher schlagen nun vor, in gesunden Zellen gezielt nach dieser epigenetischen Markierung zu suchen und sich die Gene in deren Umgebung näher anzuschauen. Es sei gut möglich, auf diesem Weg neue, bislang unentdeckte Tumorsuppressor-Gene aufzuspüren.

Retinoblastome epigenetisch erkennen und behandeln

Mehnaz Khan et al.: Characterization and pharmacologic targeting of EZH2, a fetal retinal protein and epigenetic regulator, in human retinoblastoma. Laboratory Investigation, 17.08.2015, Online-Vorabpublikation.

Retinoblastome sind der häufigste Augenkrebs bei Kindern und die dritthäufigste Krebserkrankung im Kindesalter überhaupt. Bis heute gibt es dagegen keine gezielte Therapie. Doch jetzt wecken Opthalmologen aus den USA die Hoffnung, Retinoblastome in Zukunft dank einer epigenetischen Besonderheit besser diagnostizieren und behandeln zu können.

Man weiß bereits, dass bei Retinoblastomzellen ein Tumorsuppressor-Gen namens *RB1* mutiert ist. Dieses Gen unterdrückt für gewöhnlich das epigenetische Enzym *EZH2* – ein Stoff, der Methylgruppen an Histone anlagert (Histonmethyltransferase). Jetzt untersuchten die Forscher 43 chirurgisch entfernte menschliche Augen mit Retinoblastomen. Sie entdeckten, dass alle bösartigen Zellen viel *EZH2* enthielten, während es in gesunden Zellen kaum nachweisbar war. Sie schlagen deshalb vor, *EZH2* in Zukunft als Biomarker für die gefährlichen Tumorzellen einzusetzen. Weist man die Substanz zum Beispiel auch außerhalb des Auges nach, etwa im Sehnerv, sind dorthin bereits Tumorzellen ausgewandert, was eine systemische Chemotherapie erfordert. Außerdem könne man mit Hilfe des Biomarkers auch Gewebeproben aus der Netzhaut deutlich besser auf Tumorzellen untersuchen.

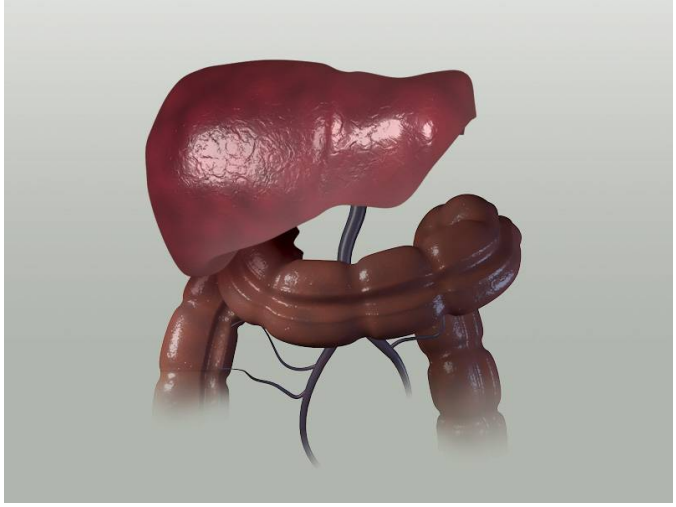
In Versuchen mit Zellkulturen konnten die Forscher sogar nachweisen, dass pharmakologische Substanzen, die *EZH2* hemmen, gezielt die Tumorzellen angreifen, gesunde Zellen aber nicht schädigen. Solche Histonmethyltransferase-Hemmer werden bereits in klinischen Studien gegen andere Krebsarten getestet (siehe dazu gleich drei Artikel im *Newsletter Epigenetik 01/2015*). |

Wenn Leberkrebs die Hemmung verliert

Chunyang Bao et al.: NF-κB signaling relieves negative regulation by miR-194 in hepatocellular carcinoma by suppressing the transcription factor HNF-1α. Science Signaling 8, 28.07.2015, ra75.

Wie andere Krebsarten auch wird Leberkrebs vor allem dann gefährlich, wenn er beginnt, Metastasen in den Körper zu streuen. Einer der Auslöser ist dabei der Entzündungsbotenstoff *NF-κB*. Jetzt entdeckten chinesische Forscher in aggressiven Leberkrebszellen eine positive epigenetische Rückkopplungsschleife, mit der sich das *NF-κB* selbst verstärkt, was den Krebs besonders aggressiv macht. Normalerweise hemmt eine Mikro-RNA (*miR-194*) Substanzen, die wiederum die Produktion des gefährlichen Entzündungsboten ankurbeln. Das soll vermutlich verhindern, dass dieser überhand nimmt. In den Krebszellen unterdrückt *NF-κB* aber selbst die Produktion der ihn behindernden *miR-194*. Der Krebs wir zunehmend aggressiv und fängt an zu streuen.

In Experimenten mit Zellkulturen und Mäusen hielten die Krebsforscher nun Leberkrebszellen in Schach, indem sie gezielt die Aktivität der entzündungshemmenden Mikro-RNA verstärkten. Ihre Hoffnung: Die gleiche Strategie könnte eines Tages vielleicht sogar bei Menschen mit Leberkrebs zum Einsatz kommen. |



Leberzellkrebs wird durch den Entzündungsboten NF-κB angekurbelt. Forscher fanden jetzt eine Mikro-RNA, die diese fatale Kette epigenetisch durchbrechen könnte.

Epigenetischer Doppelschlag gegen Pankreaskarzinom

Pawel K. Mazur et al.: Combined inhibition of BET family proteins and histone deacetylases as a potential epigenetics-based therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. Nature Medicine 21, 10/2015, S. 1163-1171.

So genannte duktale Adenokarzinome des Pankreas (Bauchspeicheldrüse) gehören zu den tödlichsten Krebsarten überhaupt. Gegen übliche Chemo- oder Strahlentherapien sind die äußerst aggressiven Tumoren meistens resistent. Deshalb haben Onkologen von der *Stanford University*, USA, und dem *Klinikum rechts der Isar*, München, nun in Zellkulturen und bei Versuchstieren nach Alternativen zu bisherigen Medikamenten gesucht. Fündig wurden sie bei einer Kombination zweier epigenetischer Wirkstoffe. Gemeinsam bekämpfen sie duktale Pankreas-Adenokarzinome in Mäusen und verlängern die Überlebenszeit der Tiere.

Zunächst testeten die Forscher das Mittel *JQ1*, einen Wirkstoffkandidaten, der sich bereits in klinischen Studien beim Menschen befindet und ein epigenetisch aktives Protein namens *BRD4* hemmt. *BRD4* erkennt Acetylgruppen an Histonen, liest also den aktuellen Histon-Code einer Zelle und hilft ihr vermutlich dabei, einen bestimmten epigenetischen Zustand aufrechtzuerhalten. Schon dieser Eingriff verringerte das Wachstum der Krebszellen, verlängerte das Leben der kranken Mäuse aber nicht. Also testeten die Forscher mögliche Kandidaten für eine Kombinationstherapie. Zu ihrer Überraschung siegte dabei ein weiteres epigenetisches Medikament: Der Histondeacetylase-Hemmer *SAHA (Vorinostat)*. Dieses Mittel unterdrückt Enzyme, die Acetylgruppen von Histonen entfernen. Dadurch lockert es das Chromatin und macht epigenetisch deaktivierte DNA-Stücke wieder aktivierbar. In den USA ist die Substanz schon lange zur Behandlung kutaner Lymphome beim Menschen zugelassen.

Eine Analyse ergab, dass derart therapierte Krebszellen wieder mehr Proteine namens *p57* bilden. Schalteten die Forscher nun auch noch das Gen für *p57* aus, blieb die epigenetische Kombinationstherapie wirkungslos. Diese Resultate, die darauf schließen lassen, dass *JQ1* und *SAHA* letztlich über eine *p57*-Aktivierung wirken, machen Sinn. Es ist nämlich bekannt, dass sich Zellen mit Hilfe des *p57*-Proteins gegen bösartige Entartungen zur Wehr setzen.

Und weil p57 auch beim Menschen aktiv ist, besteht berechtigte Hoffnung, dass sich die Resultate vielleicht sogar übertragen lassen. Die Forscher hoffen jedenfalls auf eine rasche klinische Prüfung. Dabei könnte auch gleich das Potenzial im Kampf gegen Adenokarzinome der Lunge getestet werden. Denn zumindest bei den Versuchstieren sprach auch diese Krebsart auf den epigenetischen Doppelschlag an.

B-Zell-Lymphome haben unterschiedliches Methylom

Helene Kretzmer et al.: DNA methylome analysis in Burkitt and follicular lymphomas identifies differentially methylated regions linked to somatic mutation and transcriptional control. Nature Genetics 47, 11/2015, S. 1316-1325.

Das europäische Epigenomik-Konsortium *BLUEPRINT* und das Internationale Krebsgenom-Konsortium *ICGC* untersuchen gemeinsam systematisch die Epigenome von Zellen des Blut- und Immunsystems. Nun kamen sie erstmals dem Ursprung und den Ursachen von zwei Arten von Blutkrebs auf die Spur, dem Burkitt-Lymphom und dem Follikulären Lymphom. Beide Krankheiten sind verwandt, aber unterschiedlich aggressiv. Man war bislang unsicher, wo ihre jeweiligen biomedizinischen Besonderheiten herrühren. Nun fanden sich deutliche epigenetische Unterschiede, die zeigen, dass die jeweiligen Krebsarten von Zellen aus verschiedenen Regionen der Lymphknoten entstammen. Die Forscher fanden zudem bislang unbekannte spannende direkte Zusammenhänge zwischen der Evolution genetischer und epigenetischer Veränderungen in der Tumorentstehung. Burkitt-Lymphome ticken hierbei klar anders als andere B-Zell-Lymphome – und dies ist vermutlich eine der Ursachen für ihre besondere Aggressivität.

wirtschaft, projekte & medien

4SC erhält Mittel aus *Eurostars*-Programm

www.4sc.de/de/news/corporate-news/2015

Im Rahmen des EU-Programms *Eurostars*, das marktorientierte Forschungs- und Entwicklungskooperationen von kleinen und mittelständischen Unternehmen fördert, erhält die Münchner Biotechnologiefirma *4SC* Mittel von bis zu 450.000 Euro. Das Geld fließt in das auf die kommenden drei Jahre angelegte Forschungsprojekt *EMTherapy*. *4SC* will darin seine beiden epigenetischen Wirkstoffe *Resminostat* und *4SC-202*, die sich beide in der klinischen Testphase als Krebsmedikament befinden, eingehender untersuchen. Unter anderem geht es darum, ob die Wirkstoffe Tumorzellen wieder für Medikamente angreifbar machen, die das Immunsystem zur Krebsbekämpfung nutzen. Gemeinsam mit *4SC* haben sich auch zwei weitere Epigenetik-Firmen erfolgreich um die *Eurostars*-Förderung beworben: *Inventiva* aus Frankreich und *Oryzon Genomics* aus Spanien.

Mikro-RNAs und Depression

www.psych.mpg.de/2098952/PM1526_chen-epigenetics-depression

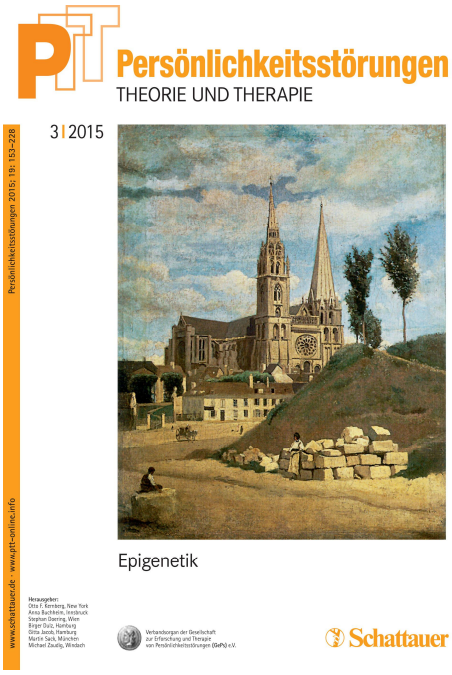
Bei der Behandlung und Diagnose von Depressionen herrscht Verbesserungsbedarf. So fehlt es den Ärzten an zuverlässigen Tests sowohl für die Diagnose der Krankheit als auch für die Vorhersage, welches der verschiedenen derzeit üblichen Antidepressiva für einen individuellen Patienten das geeignetste ist. Dringend benötigt werden also so genannte Biomarker deren Auftreten oder Fehlen zuverlässige Prognosen erlauben. Hier könnte die Epigenetik bald Abhilfe schaffen.

Auf der Suche nach Biomarkern der Depression sind Epigenetiker überzeugt, im dritten epigenetischen Schaltersystem fündig zu werden. Diese nichtkodierenden RNAs, deren prominenteste Vertreter die Mikro-RNAs sind, hemmen per RNA-Interferenz die Übersetzung eines Gens in ein Protein und dimmen somit gezielt die Aktivität dieses Gens herab. Dass nichtkodierende RNAs eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Therapie psychischer Krankheiten spielen, legen viele neuere Daten nahe. Nun investieren die Regierungen aus Kanada, Frankreich und Deutschland insgesamt mehr als eine Millionen Euro in ein Projekt zur Erforschung der Rolle dieser epigenetisch aktiven Moleküle in der Depression.

Das Geld teilen sich (Fotos von links nach rechts) die Arbeitsgruppen um Gustavo Turecki von der *McGill University* in Montréal, Alon Chen, Direktor am *Max-Planck-Institut für Psychiatrie* in München, Catherine Belzung von der *University of Tours* und El Chérif Ibrahim von der *Aix-Marseille Université*.

Epigenetik und Persönlichkeitsstörungen

PTT – Persönlichkeitsstörungen: Theorie und Therapie 19 3, 2015.



Die deutschsprachige Fachzeitschrift *Persönlichkeitsstörungen, Theorie und Therapie (PTT)* hat ein ganzes Heft dem Themenschwerpunkt Epigenetik gewidmet. Der Autor und Herausgeber dieses Newsletters führt darin unter dem Titel *Prägung der Persönlichkeit* in die Epigenetik ein. Es folgen Beiträge über *Epigenetik und Trauma* von Maja Babiel, Damir del Monte und Anna Buchheim sowie *epigenetische Mechanismen bei Persönlichkeitsstörungen* von Peter Zill. Der bekannte Gedächtnisforscher Hans J. Markowitsch von der *Universität Bielefeld* stellt zudem mögliche Zusammenhänge dar zwischen einer dissoziativen Amnesie und epigenetischen Veränderungen des Gehirns. Bei diesem schwerwiegenden psychiatrischen Krankheitsbild geht der Zugang und die Verarbeitung von episodisch-autobiographischen Gedächtnisinhalten verloren. Betroffene verlieren ihre eigene Vergangenheit. Man nimmt an, dass starker Stress und Traumazustände den Gedächtnisverlust auslösen. Vor diesem Hintergrund sei es sehr wahrscheinlich, dass epigenetische Veränderungen zum Krankheitsbild beitragen, schreibt Markowitsch. Belegt sei diese These aber noch nicht.

Neue Projekte der Carreras Leukämie-Stiftung

www.carreras-stiftung.de

Mehr als 8,5 Millionen Euro gibt die *José Carreras Leukämie-Stiftung* demnächst für die Erforschung von und Aufklärung über Blutkrebs aus. Insgesamt 23 Forschungsprojekte erhalten Fördermittel aus dem Topf, der sich vor allem aus Spenden der bekannten alljährlichen ZDF-Fernsehgala speist. Vier dieser Projekte beschäftigen sich ganz oder teilweise mit der Epigenetik der Leukämien.

Als erstgenanntes Forschungsprojekt stellt die Stiftung das Vorhaben „Epigenetische Veränderungen in der juvenilen myelomonozytären Leukämie“ besonders heraus. Es wird betreut von der *Arbeitsgruppe für Epigenomik und Krebsrisikofaktoren* am *Deutschen Krebsforschungszentrum* in Heidelberg. Leiter ist Christoph Plass, Mitherausgeber dieses Newsletters.

personalien

Sylvia Erhardt, promovierte Biologin und Leiterin einer Nachwuchsgruppe am *Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH)*, erhielt den mit 100.000 Euro dotierten Hella-Bühler-Preis 2015. Mit der Auszeichnung werden junge Forscher der *Ruperta Carola* geehrt, die herausragende Resultate in der Krebsforschung vorweisen können. Erhardt untersucht die epigenetische Regulierung der Zentromeren, also jener Strukturen, an denen sich kurz vor der Zellteilung die Chromosomen gleichen Typs nach ihrer Verdoppelung aneinanderlagern. Vor allem geht es ihr darum, welche Rolle die Zentromeren bei der Entstehung und potenziellen Therapie von Krebs spielen.

termine

Straßburg: Epigenetik der Pflanzen

www.epi2016.com

14.01.2016 bis 15.01.2016
Wer sich für die Epigenetik pflanzlicher Eigenschaften interessiert, für den ist diese Tagung genau richtig. Experten aus aller Welt diskutieren darüber, wie Pflanzen mit epigenetischen Veränderungen auf Entwicklungssignale sowie Umwelteinflüsse reagieren.

Freiburg: Chemische Epigenetik und öffentlicher Vortrag

www.frias.uni-freiburg.de
Einführungsvortrag in die Epigenetik

10.04.2016 bis 13.04.2016
Mit der chemischen Biologie der Epigenetik beschäftigt sich diese Tagung, gemeinsam organisiert von der Projektgruppe *Chemische Epigenetik* des *Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS)* und dem Freiburger Sonderforschungsbereich *Medizinische Epigenetik*. Viele bekannte Epigenetiker haben bereits als Referenten zugesagt.

Zum Abschluss der Tagung hält am 13.04., 19:00 bis 21:30 Uhr, im Rahmen der Vortragsreihe *Freiburger Horizonte* der Autor und Herausgeber dieses Newsletters, Peter Spork, einen öffentlichen Vortrag zum Thema "Warum wir keine Marionetten unserer Gene sind. Eine Einführung in die Epigenetik".

Dubrovnik: Epigenomik als Spiel

goe.irb.hr

24.04.2016 bis 28.04.2016
Zum Abschluss des EU-Forschungsprojekts *InnoMol* findet erstmals eine große Epigenomik-Konferenz in Dubrovnik, Kroatien, statt. Unter dem Motto *Game of Epigenomics* soll die Vielfalt des Gebiets der Epigenomik gefeiert werden, wobei sowohl Modifikationen der DNA als auch von Proteinen im Fokus stehen werden.

Die Tagung unter der Führung von Oliver Vugrek vom *Ruđer Bošković Institute* in Kroatien, richtet sich an Epigenetiker aus aller Welt und möchte die Ergebnisse führender Vertreter des Feldes präsentieren. Epigenomik ist die systematische Erfassung aller epigenetischer Schalter innerhalb eines Zelltyps.

personalien

Yutaka Kondo, Professor für Epigenomik an der *Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences* erhielt für seine Grundlagenforschung zur Epigenetik als neues Einsatzfeld der Krebstherapie den *2015 JCA-Mauvernay Award*, den die *japanische Krebsgesellschaft* gemeinsam mit der Schweizer Firma *Debiopharm* für außerordentliche Leistungen auf dem Gebiet der Onkologie verleiht. Der Preis ist mit 25.000 Schweizer Franken dotiert. Kondo beschäftigt sich mit fehlerhaften epigenetischen Schaltungen und ihrer Bedeutung für die Entstehung sowie potenzielle Behandlung, Klassifikation und Diagnose von bösartigen Tumoren.

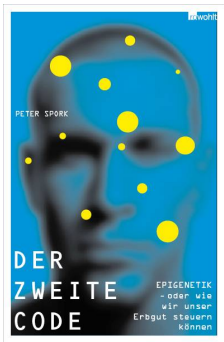
impressum

Der kostenlose *Newsletter Epigenetik* erscheint vierteljährlich seit April 2010.
Er ist inhaltlich unabhängig.

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

Titelbild: Die Titelbilder aller 21 bisher erschienener *Newsletter Epigenetik*.
Weitere Fotos / Grafiken: Tilman Frischling; Radboud University; Nature Genetics; C. Bickel / *Science Signaling*; MPI für Psychiatrie 2015; Persönlichkeitsstörungen 2015, 19: Erste Umschlagseite; Schwerdt; Nagoya City University.

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:
Folgende Unternehmen unterstützen diese Ausgabe des *Newsletter Epigenetik*

natürlich gut PerNaturam Die Natur weiß den Weg

PerNaturam, der Spezialversand von Naturprodukten für Hunde, Katzen und Pferde aus Gödenroth, Deutschland

diagenode epigenetics

Diagenode, einer der führenden globalen Anbieter für die Epigenetik-Forschung, biologische Probenaufbereitung und von Diagnostik-Assays, mit Sitz in Lüttich, Belgien, und Denville, New Jersey, USA