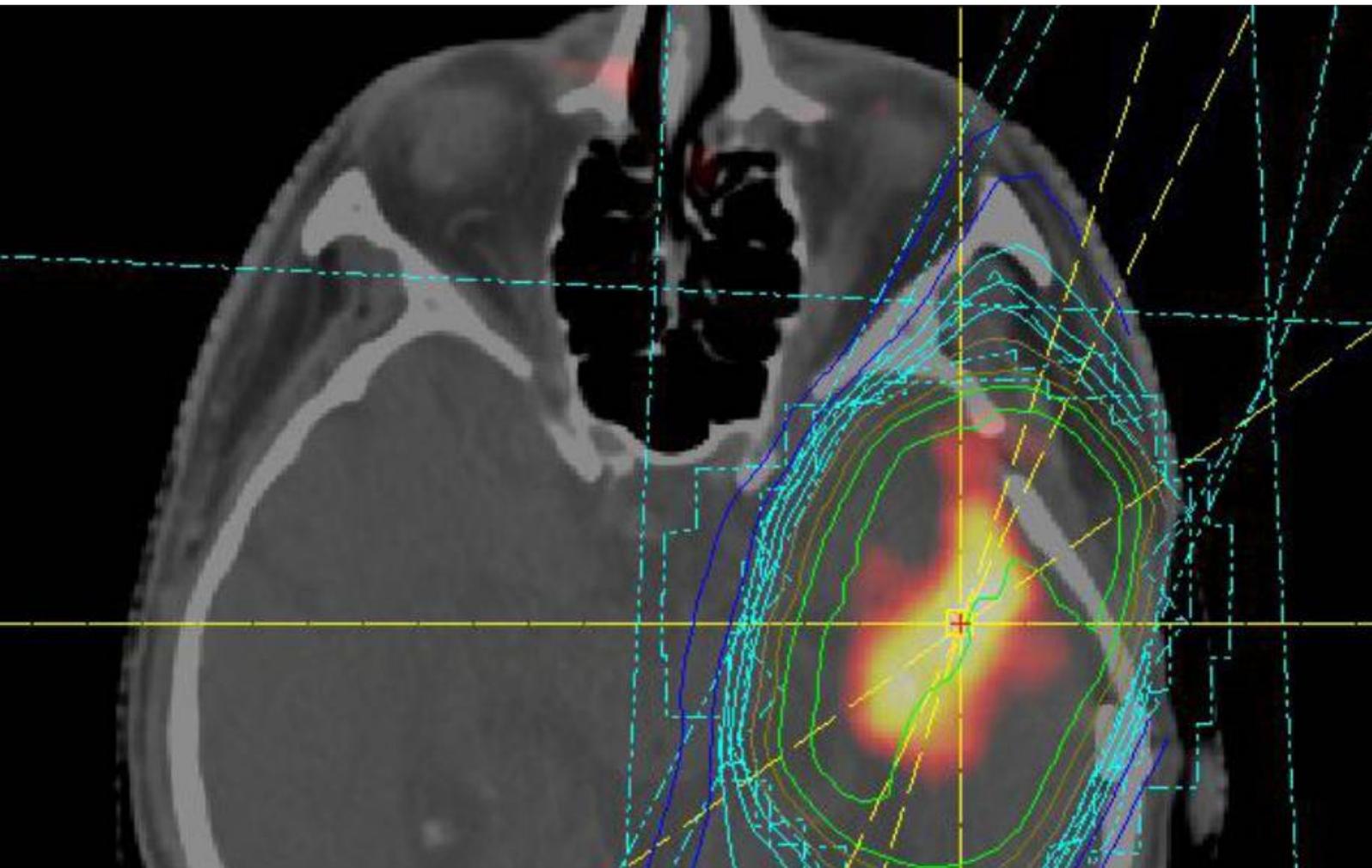


# epigenetik

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 Meinschmidt, Ruhr-Universität Bochum/Universität Basel | Prof. Dr. Alexander Meissner, Harvard University, Boston | Prof. Dr. Christoph Plass, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg | Prof. Dr. Jörn Walter, Universität des Saarlandes, Saarbrücken

# intro

Zu den Bereichen, die von der Epigenetik besonders profitieren, gehört zweifelsohne die Biopsychologie. Gleich fünf Meldungen in diesem Newsletter kreisen um die Themen Traumatisierung, Depression, Stress und Schizophrenie. Doch diese Häufung wundert nicht. Immerhin scheint die Epigenetik tatsächlich Lösungen anzubieten für einige besonders spannende, fast schon existenzielle Fragen, die uns Menschen seit jeher tief bewegen: Was ist die biologische Verbindung zwischen dem Leben in Armut und einem erhöhten Depressionsrisiko? Was macht manche Menschen resilienter als andere? Kann man Menschen auch im Alter noch anmerken, wenn sie in früher Kindheit leiden mussten? Kann man Persönlichkeitsmerkmale und psychische Eigenschaften womöglich biologisch messen?



Epigenetiker finden immer mehr molekularbiologische Spuren, die dabei helfen, solche Fragen zu beantworten. Manche dieser Spuren scheinen auf dem Weg zum handfesten Biomarker zu sein. Und wenn der erstmal gefunden ist, dann verändert sich die gesamte Psychologie. Denn dann gibt es zumindest theoretisch auch einen epigenetischen Test, der den Erfolg oder Misserfolg einer Psychotherapie erfasst, oder das Suizidrisiko eines Menschen quantifiziert, oder unter Soldaten jene für den Kriegseinsatz auswählt, die das geringste Risiko für eine Posttraumatische Belastungsstörung haben. Und so fort.

Ob diese Entwicklungen zu begrüßen sind, müssen wir diskutieren. Doch zuvor sollten die Epigenetiker ohnehin noch einige Hausaufgaben erledigen: Noch sind manche der Resultate uneinheitlich, viele Studien recht klein, die physiologischen Zusammenhänge oft unklar. Vor allem aber fehlt der wasserfeste Beleg dafür, dass die epigenetischen Veränderungen, die man im menschlichen Blut oder der Mundschleimhaut findet, auch wirklich das Geschehen in den relevanten Arealen des Gehirns reflektieren.

Vieles spricht allerdings dafür, dass die Forscher auch diese Hürden Stück für Stück nehmen werden. Epigenetiker sind nun mal ein äußerst innovatives Volk – und Biopsychologen sind es auch.

Herzlich, Ihr Peter Spork

# inhalt

## grundlagenforschung ----- 4

Dicke Eltern zeugen dicke Kinder  
Stress der Mutter macht Kinder vielleicht resilienter  
Epigenomik der Schizophrenie  
Verbindung zwischen Armut und Depression  
Positive Erfahrungen verhindern Trauma-Vererbung  
Epigenetische Tests bestehen Bewährungsproben  
Hoffen auf Biomarker für Frühgeburten  
Fötus raucht mit  
Mikro-RNA löst Asthma aus  
Ist Multiple Sklerose auch eine epigenetische Krankheit?  
Nachhaltige Spuren früher Traumata

## onkologie ----- 11

Signatur des Glioblastoms  
Aggressive Basaliome produzieren mehr *EZH2*  
Wie *EZH2* Krebs aggressiver macht  
Leukämietypen haben unterschiedliches Chromatin  
Krebsschutz per Nahrung?

## wirtschaft, projekte & medien ----- 13

Lob der Widerstandskraft  
Radiobeitrag über Epigenetik und Homosexualität  
Zulassung für *Epi proColon*  
Epigenetischer Kampf den Parasiten  
Gute und schlechte Nachrichten zu *Resminostat*

## personalien ----- 15

## termine ----- 16

## impresum ----- 17



# grundlagenforschung

## Dicke Eltern zeugen dicke Kinder

*Peter Huypens et al.: Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. Nature Genetics, 05/2016, S. 497-499.*

Schon seit Jahren begleitet das Wort „Fettsucht-Epidemie“ die globale gesundheitspolitische Debatte. Doch so unschön der Ausdruck, so bedeutend der Hintergrund: Immer mehr Menschen sind stark übergewichtig und bekommen einen Typ-2-Diabetes. Altersdiabetes sagt dazu kaum noch jemand, weil immer häufiger auch junge Menschen erkranken. Weltweit schätzt man die Zahl der Diabetiker auf 380 bis 415 Millionen, Tendenz rapide steigend.

Es wird also höchste Zeit, der Zuckerkrankheit mit geeigneten Präventionsmaßnahmen effektiver vorzubeugen und sie mit neuen Medikamenten noch besser zu behandeln. Das gilt natürlich auch für Deutschland: Nach den Zahlen der *LIFE-Gesundheitsstudie* haben hierzulande mehr als ein Fünftel der über 60-Jährigen einen Diabetes. Fast ein Drittel sind fettsüchtig, das heißt, ihr Body-Mass-Index beträgt 30 oder mehr (BMI; Körpergewicht in kg zwei Mal hintereinander geteilt durch die Körpergröße in m). Beides ist nicht nur für sich genommen schädlich, es erhöht auch das Risiko für eine Menge anderer Leiden, von Herz-Kreislauf-Krankheiten über Depressionen bis Krebs.

Auf der Suche nach den Ursachen kommt nun eine völlig neue Komponente ins Spiel: Wenn sich Menschen ungesund ernähren, erhöhen sie vermutlich nicht nur ihr eigenes Krankheitsrisiko. Sie geben die Neigung zu Übergewicht und Diabetes auch an ihre Kinder weiter. So folgt es zumindest aus den Resultaten einer Studie mit Mäusen, die Forscher aus München jetzt im Fachblatt *Nature Genetics* publizierten. Stimmen die Resultate, würden sich die Ernährungssünden der Menschheit von Generation zu Generation verstärken. Das Tempo der Fettsucht-Epidemie würde sich permanent beschleunigen – ganz so, wie es die Statistiken tatsächlich zeigen.

Den Münchner Forschern ging es um einen ganz neuen Effekt, dessen Existenz in Fachkreisen zumindest für den Menschen umstritten ist: die so genannte

transgenerationelle epigenetische Vererbung. Die Epigenetik erforscht biochemisch gespeicherte Anweisungen zur Regulation der Gene innerhalb einer Körperzelle. Gelangen solche „Gebrauchsanweisungen“, die der Zelle sagen, was sie mit sich anstellen soll, auch in Ei- oder Samenzellen, können sie theoretisch gemeinsam mit den Genen an Kinder und womöglich sogar Enkel und Urenkel vererbt werden. Das ist allerdings etwas, was laut Biologie-Lehrbüchern nicht existieren darf – nämlich eine generationsübergreifende Vererbung von Umweltanpassungen.

Nun wird man die Lehrbücher wohl überarbeiten müssen. Denn: „Ein durch die Ernährung erworbener Diabetes kann über die Keimbahnzellen, also über Eizellen und Spermien, vererbt werden“, fasst Studienleiter Johannes Beckers vom *Helmholtz Zentrum München* das wichtigste Resultat seiner Arbeit zusammen. Entscheidend ist der Hinweis, dass die Mäuse im Experiment ihren Diabetes zunächst als Folge einer falschen Ernährung „erwarben“, dass er also nicht auf eine im klassischen Sinn erbliche genetische Veranlagung zurückzuführen war.

Es sind mittlerweile zwar rund 70 genetische Varianten bekannt, die das Diabetes-Risiko beeinflussen. Doch zum einen hat jede einzelne nur geringe Wirkung, zum anderen lässt sich das Tempo der Fettsucht-Epidemie durch Veränderungen der Gene und des Ernährungsverhaltens der Bevölkerung alleine nicht hinreichend erklären.

Es muss noch einen bislang unbekanntem Faktor geben. Und genau dem sind Beckers und Kollegen auf der Spur: Hatten beide Maus-Eltern Übergewicht und neigten zur Diabetes-typischen Unempfindlichkeit für das Hormon Insulin, war auch das Erkrankungsrisiko der Nachkommen am höchsten. War nur ein Elternteil betroffen, war die Krankheitstendenz der Jungen weniger stark aber deutlich erhöht. Doch damit nicht genug: Bei den Töchtern schlug sich die Fehlernährung der Eltern eher im Körpergewicht nieder, die

Söhne neigten vermehrt zu Diabetes. Und es war etwas problematischer, wenn nur die Mutter dick und diabetisch war, als wenn es nur dem Vater so erging. All diese Details passen gut zu Beobachtungen bei Menschen.

Dass die Veranlagung zu Stoffwechselstörungen wahrscheinlich auch auf epigenetischem Weg vererbt wird, haben seit dem Jahr 2010 (siehe *Newsletter Epigenetik 01/11*) verschiedene Forscherteams aus aller Welt mehrfach in Experimenten mit Nagetieren gezeigt. Fast immer waren allerdings nur die Väter fehlernährt worden. Da sie anders als die Mütter außer bei der Zeugung im Leben der Jungen keine Rolle mehr spielen, konnte man störende Umwelteinflüsse so viel besser ausschließen.



*Prof. Dr. Johannes Beckers, Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Hrabě de Angelis, Dr. Peter Huypens*

Diesem Dilemma wichen die Münchner nun geschickt aus. Sie haben die zuckerkranken und übergewichtigen Elterntiere nämlich nicht einfach verpaart, um dann nachzuschauen, was in der nächsten Generation geschieht. Sie zeugten die nächste Generation per künstlicher Befruchtung, und ließen die Jungtiere von „Leihmüttern“ austragen, die lebenslang normal ernährt worden waren und weder zu Übergewicht noch zu Diabetes neigten.

„So können wir sicher sein, dass die Vererbung, die wir sehen, tatsächlich über Eizellen und Spermien an

die Nachkommen weitergegeben wurde“, sagt Beckers. Andernfalls hätten die Jungen schon deshalb ein erhöhtes Krankheitsrisiko gehabt, weil sie bereits im Leib der diabetischen Mutter überernährt worden wären. Das ist etwas, was auch für den Menschen längst belegt ist.

Die neuen Resultate sprechen also klar für eine transgenerationale epigenetische Vererbung. Was sie indes nicht beantworten, ist die Frage, auf welche Weise die Information in den Keimzellen abgespeichert war und wie es ihnen gelang, später die beteiligten Organe der Jungtiere – etwa die Bauchspeicheldrüse, das Gehirn oder das Fettgewebe – umzuprägen. Auch die Frage, ob die Umwelthanpassung in der Keimbahn gespeichert bleibt und an Enkel und Urenkel weitergereicht wird, ist noch offen.

Beckers und Kollegen haben also noch viel zu tun. Weiterhelfen könnten Kollegen, die die Erblichkeit psychischer Belastungen bei Mäusen untersuchen. Auch Informationen über extremen Stress gelangen nämlich per Ei- und Samenzelle zu den Nachkommen. Eine übersteigerte Ängstlichkeit und Antriebschwäche lässt sich bei den Nachfahren traumatisierter Mäuse sogar noch vier Generationen später messen. Zudem gibt es in diesen Experimenten auch Hinweise auf die Übertragungsmechanismen. Isabelle Mansuy, Hirnforscherin an der *Universität* und der *ETH Zürich*, ist überzeugt, dass die transgenerationale Epigenetik unser Verständnis psychischer Erkrankungen verändern wird: „Die Symptome, welche unsere gestörten Mäuse zeigten, sind auch bei Borderline-, Depressions- oder Schizophrenie-Patienten prominent vertreten.“

In eine ähnliche Richtung denken auch die Münchner Diabetologen. Co-Autor Martin Hrabě de Angelis hofft, dank der neuen Erkenntnisse die verschiedenen Unterarten der Zuckerkrankheit eines Tages besser erkennen und gezielter behandeln zu können: „Typ-2-Diabetiker sind nicht alle gleich.“ Vor allem aber seien die Erkenntnisse wichtig für die Vorsorge: „Die Prävention ist im Fokus.“ Tatsächlich spricht mittlerweile eine Menge dafür, dass Investitionen in Programme, die zukünftige Eltern vor starkem Übergewicht bewahren, sich in der folgenden Generation auszahlen könnten. |

## Stress der Mutter macht Kinder vielleicht resilienter

*Eva Unternaehrer et al.: Maternal adversities during pregnancy and cord blood oxytocin receptor (OXTR) DNA methylation. Social Cognitive and Affective Neuroscience, 22.04.2016, Online-Vorabpublikation.*

Hormesis nennt man es, wenn geringe Mengen eines Giftes oder eines potenziell schädlichen Einflusses die Widerstandsfähigkeit gegen eben diesen Einfluss erhöhen (siehe auch die Meldung *Lob der Widerstandskraft* auf Seite 13). Gute Beispiele für solche Effekte sind aus der Stressforschung bekannt: Geringe Mengen Stress sorgen nämlich oft dafür, dass später erlebte größere Mengen Stress weniger schädliche Folgen haben. Dass diese Regel auch dann noch gilt, wenn der Stress von der schwangeren Mutter erlebt wurde und man Resilienz-Faktoren beim Kind untersucht, dafür gibt es dank einer neuen Studie unter der Leitung von Gunther Meinlschmidt, Mit-herausgeber dieses Newsletters, nun klare Indizien.

Die Forscher aus Basel, Bochum, Trier, München und Montréal analysierten im Nabelschnurblut von 39 Neugeborenen, wie stark deren Gen für den Oxytocin-Rezeptor per DNA-Methylierung epigenetisch auf inaktivierbar geschaltet war. Dabei zeigte sich, dass an das Gen umso weniger Methylgruppen angelagert waren, je mehr Belastungen oder depressive Phasen die Mutter zuvor erlebt hatte. Gilt das auch sonst im Körper des Neugeborenen, sollten dessen Zellen ungewöhnlich viele Andockstellen für das Hormon Oxytocin haben, was sie besonders empfindlich darauf reagieren lassen dürfte. Und da Oxytocin wichtig für soziale Prozesse wie die Eltern-Kind-Bindung und die Anpassung an Stress ist, spekulieren die Forscher, der Stress der Mutter habe die Epigenome der Kinder womöglich so umprogrammiert, dass diese besonders widerstandsfähig gegenüber einer belastenden Umwelt sind.

Vergleichbare ältere Studien haben sich bisher überwiegend mit den Auswirkungen außergewöhnlich starken vorgeburtlichen Stresses der Mutter oder von direkten Traumatisierungen der Neugeborenen selbst beschäftigt. Dabei fanden sich meist negative Folgen für die epigenetische Prägung des Stressregulationssystems der Kinder. Der Unterschied zur neuen Untersuchung könnte daher rühren, dass die Mütter in der aktuellen Studie vergleichsweise geringe Belastungen ertragen mussten, vermuten die Forscher. „Die Resilienzforschung in diesem Bereich steht erst am Anfang“, sagt Meinlschmidt. Immerhin gebe es nun erste Hinweise, dass Belastungen in der Schwangerschaft nicht nur schaden, sondern auch Schutzmechanismen aktivieren könnten. Tatsächlich war ähnliches bisher nur aus einer 2014 publizierten Tierversuchsstudie bekannt. Damals hatte man entdeckt, dass sich die Nachfahren männlicher Mäuse, die in früher Kindheit traumatisiert worden waren, besonders zielgerichtet und flexibel verhielten (siehe *Newsletter Epigenetik 04/14*). |

## Epigenomik der Schizophrenie

*Carolina Montano et al.: Association of DNA methylation differences with Schizophrenia in an epigenome-wide association study. Jama Psychiatry 73, 01.05.2016, S. 506-514.*

Ein Forscherteam um den bekannten Epigenetiker Andrew Feinberg aus Baltimore, USA, hat Blutproben von 689 Menschen mit Schizophrenie systematisch auf das epigenetisch wichtige Methylierungsmuster an der DNA untersucht und mit Daten aus einer ähnlich großen Kontrollgruppe verglichen. Am Ende der aufwändigen epigenomischen Analyse fanden sich 172 zwar geringe aber statistisch eindeutige epigenetische Unterschiede. Ein Vergleich der Daten mit Stu-

dien, die den Einfluss genetischer Mutationen auf das Schizophrenie-Risiko analysiert hatten, ergab ebenfalls Überlappungen.

Offenbar sorgen die Auffälligkeiten bei der DNA-Methylierung der Schizophrenie-Patienten dafür, dass einige Gene besonders stark oder besonders schwach auf aktivierbar geschaltet sind, die irgendwie in die komplexe psychische Krankheit involviert sind. Es ist zudem naheliegend, dass die epigenetischen Markierungen auch direkt eine Rolle im Krankheitsgeschehen spielen. Eventuell liefern die Daten also neue Hinweise auf ein besseres Verständnis der Schizophrenie. Und sie könnten als mögliche Biomarker für einen zukünftigen Bluttest zur Abschätzung des Schizophrenie-Risikos in Frage kommen. |

## Verbindung zwischen Armut und Depression

*Johnna R. Swartz et al.: An epigenetic mechanism links socioeconomic status to changes in depression-related brain function in high-risk adolescents. Molecular Psychiatry, 24.05.2016, Online-Vorabpublikation.*

Dass toxischer Stress in früher Kindheit, etwa durch Gewalterfahrungen, die Epigenome in Zellen des Gehirns verändert, ist aus vielen Tierversuchen bekannt. Auch für den Menschen wurde der Zusammenhang mit Hilfe epigenomischer Analysen von Blutzellen schon mehrfach bestätigt. Zudem weiß man, dass frühkindliche Traumatisierungen oder auch das Aufwachsen in Armut das Risiko eines Menschen erhöhen, später im Leben eine Depression zu bekommen. Nun gelang es einem Forscherteam von der *Duke University* in Durham, USA, mit Hilfe einer kleinen Längsschnittstudie einen direkten Zusammenhang zwischen diesen Prozessen herzustellen.

Johnna Swartz und Kollegen testeten 132 Kinder und Jugendliche aus mehr oder weniger armen Verhältnissen zwei Mal im Abstand von zwei Jahren. In Blutproben untersuchten die Forscher, wie stark Methylgruppen an das Gen des Serotonin-Transporters *SLC6A4* angebaut waren. Eine epigenetische Blockade dieses Gens ist schon länger als Risikofaktor für Depressionen im Gespräch. Außerdem weiß man, dass sie bei vernachlässigten Kindern oder bei Kindern in Armut besonders häufig ist. Zusätzlich testeten die Forscher in funktionellen Kernspin-Aufnahmen des Gehirns, wie stark die Probanden mit ihrem Angstzentrum, der *Amygdala*, auf Fotos ängstlicher Menschen reagierten. Auch hier kennt man bereits einen Zusammenhang zwischen einer Übererregbarkeit des Angstzentrums und einer Neigung zur Depression.

Die neue Studie bestätigte nun die bislang nur vermutete Verbindung zwischen Armut in früher Kindheit und erhöhter Neigung zur Depression im späteren Leben: Bei jenen Kindern, die in besonders armen Verhältnissen aufwachsen, nahm die Methylierung am *SLC6A4*-Gen zwischen den ersten beiden Messungen stark zu. Parallel dazu stieg auch die Empfindlichkeit der *Amygdala* an. Und genau jene Kinder, bei denen beide Prozesse beobachtet wurden, hatten in einer Nachuntersuchung ein weiteres Jahr später besonders häufig Symptome einer Depression.

Offen bleibt bislang, welche der vielen negativen Einflüsse, die mit einem Aufwachsen in Armut statistisch häufig verbunden sind, die gefährliche Entwicklung anstoßen. Vernachlässigung, Gewalterfahrungen, aber auch schlechte Ernährung der Säuglinge oder das Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft kommen unter anderem in Betracht. Vermutlich wirken ohnehin mehrere dieser Faktoren gemeinsam. Die Forscher möchten ihr Resultat jedenfalls in einer größeren Studie bestätigen. Dann habe man womöglich einen neuen Test in Händen, der das Depressionsrisiko eines Menschen vorhersagen könne und eine frühzeitige Behandlung oder Prävention ermögliche. |

## Positive Erfahrungen verhindern Trauma-Vererbung

*Katharina Gapp et al.: Potential of environmental enrichment to prevent transgenerational effects of paternal trauma. Neuropsychopharmacology, 09.06.2016, Online-Vorabpublikation.*

Die Arbeitsgruppe um Isabelle Mansuy aus Zürich ist bekannt für ihre Forschung zur transgenerationalen epigenetischen Vererbung bei Mäusen, die in früher Kindheit traumatisiert wurden (siehe zB *Newsletter Epigenetik 04/14: Positive Folgen von frühkindlichem Stress*). Jetzt gelang dem Team ein weiterer Coup: Offenbar können positive Umwelteinflüsse die negativen Folgen eines frühen Traumas überschreiben und die generationsüberschreitende Vererbung entsprechender epigenetischer Markierungen verhindern.

Traumatisierte männliche Mäuse zeigen nicht nur als Erwachsene ein auffälliges Verhalten, sie haben auch in einer wichtigen Hirnregion namens Hippocampus besonders wenige Methylgruppen am Gen des Rezeptors für das Stresshormon Cortisol. Und sie vererben diese epigenetische Besonderheit genauso wie die Verhaltensauffälligkeit an ihre männlichen Nachkommen – vermutlich durch Veränderungen des Spermien-Epigenoms. Allerdings lässt sich diese Vererbung einer Umweltanpassung verhindern, indem man die Väter als Erwachsene in einer so genannten angereicherten Umwelt leben lässt, wo sie viele positive, abwechslungsreiche Erfahrungen machen. Die epigenetischen Markierungen sind also flexibel genug, um umgeschrieben zu werden, was auch die Weitergabe der Trauma-Folgen verhindert. |

## Epigenetische Tests bestehen Bewährungsproben

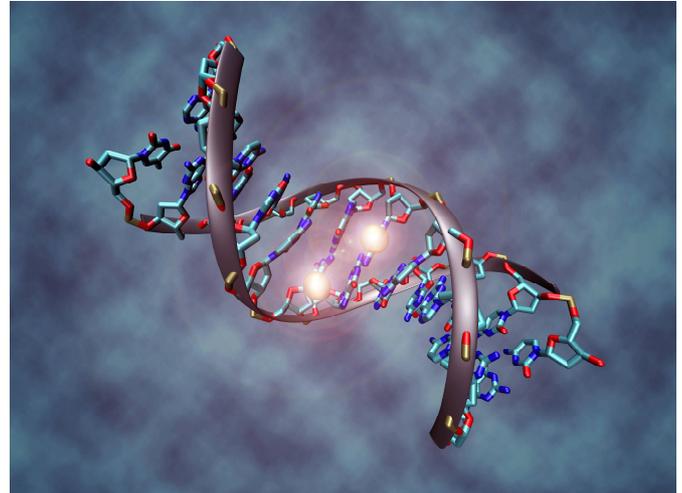
*Christoph Bock et al.: Quantitative comparison of DNA methylation assays for biomarker development and clinical applications. Nature Biotechnology, 27.06.2016, Online-Vorabpublikation.*

*Emanuele Libertini et al.: Information recovery from low coverage whole-genome bisulfite sequencing. Nature Communications, 27.06.2016, 7:11306.*

Die großen internationalen Forschungskonsortien zur systematischen Analyse der epigenetischen Markierungen bestimmter Zelltypen liefern inzwischen eine Reihe wichtiger Daten. Immer mehr so genannte Referenz-Epigenome werden von dem EU-Programm *BLUEPRINT* und dem Internationalen Epigenomik Konsortium *IHEC* ins Internet gestellt. Die Daten zeigen, welche epigenetischen Veränderungen typisch sind für Zellen eines bestimmten Alters, Gewebes oder einer Krankheit. Beispielsweise unterscheiden sich Stammzellen epigenetisch von ausgereiften Zellen, Haut- von Nervenzellen und Krebszellen immer sehr deutlich von gesunden Zellen.

Die Medizin erhofft sich große Fortschritte von diesen Erkenntnissen, versprechen sie doch zahlreiche neue Tests, die epigenetische Besonderheiten erfassen und wichtige biomedizinische Fragestellungen beantworten, etwa zu welcher Untergruppe ein bestimmter Tumor gehört oder welche individuellen Eigenschaften ein Patient besitzt. Im Sinne einer Präzisionsmedizin könnte man den Patienten der Zukunft dann viel besser in Untergruppen einteilen und zielgenauer sowie effektiver therapieren. Jetzt haben zwei große internationale Gruppen um die Bioinformatiker Christoph Bock vom *Forschungszentrum für Molekulare*

*Medizin* in Wien und Stephan Beck vom *University College London* Daten der Epigenomik-Konsortien überprüft. Die Resultate stimmen zuversichtlich, dass epigenomische Tests eines Tages tatsächlich für aussagekräftige Diagnosen erhalten werden.



*Von Christoph Bock stammt auch die bekannteste Grafik zur Epigenetik: Eine Visualisierung der DNA-Methylierung aus dem Jahre 2008.*

Bock und Kollegen schickten 32 gleiche Gewebeproben an 18 Laboratorien in sieben Ländern. Diese analysierten das Muster der DNA-Methylierungen. Und obwohl die Labors teils unterschiedlich arbeiten und verschiedene Methoden anwenden, kamen weitgehend übereinstimmende Resultate heraus. Das Team um Stephan Beck analysierte rückwirkend die Genauigkeit bereits veröffentlichter Methylierungskarten. Dabei zeigte sich, dass solche Positionen im Erbgut, an denen innerhalb eines Gewebes der Methylierungsgrad uneinheitlich ist, bei den Analysen oft unter den Tisch fallen. Mit Hilfe eines neuen Algorithmus' und einigen methodischen Optimierungen kann dieses Manko aber weitgehend ausgeglichen werden. |

## Hoffen auf Biomarker für Frühgeburten

*Anna K. Knight & Alicia K. Smith: Epigenetic biomarkers of preterm birth and its risk factors. Genes 7, 13.04.2016, E15.*

Deutlich zu früh geborene Kinder haben sowohl in der Zeit um die Geburt als auch im späteren Leben ein erhöhtes Krankheits- und Sterblichkeitsrisiko. Für Geburtsmediziner ist es deshalb wichtig, das Risiko einer Frühgeburt möglichst früh abschätzen zu können. Zudem wäre es hilfreich, wenn sie bei Frühgeborenen besser als heute unterscheiden könnten, welche besonders gefährdet sind und welche nicht. Auf der Suche nach so genannten Biomarkern, die solche Gefahren zuverlässig anzeigen können, hoffen zwei US-amerikanische Forscherinnen nun auf die Epigenetik. In ihrem Übersichtsartikel erklären sie, warum Biomarker für Frühgeburten so wichtig sind und warum aktuelle Studien über das epigenetisch aktive DNA-Methylierungsmuster in Zellen die Hoffnung schüren, dass es schon bald solche Biomarker geben wird. |

## Fötus raucht mit

*Tobias Bauer et al.: Environment-induced epigenetic reprogramming in genomic regulatory elements in smoking mothers and their children. Molecular Systems Biology 12, 24.03.2016, 861.*

Raucht die Mutter in der Schwangerschaft, ist das schlecht fürs Kind. Oft erhöht sich sein Risiko, später im Leben eine Lungenkrankheit, Krebs oder eine Stoffwechselstörung zu bekommen. Diese Zusammenhänge sind schon lange bekannt. Auch dass die Epigenome von Kindern verändert sind, wenn sie im Mutterleib Nikotin ausgesetzt waren, wurde bereits beschrieben (siehe *Newsletter Epigenetik 03/14: Rauchen in der Schwangerschaft verändert Methylole des Kindes*). Doch jetzt konnte ein Team um Irina Lehmann vom *Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung* in Leipzig und Roland Eils vom *Deutschen Krebsforschungszentrum DKFZ* in Heidelberg die Zusammenhänge in einer kleinen aber feinen Studie besonders detailliert entschlüsseln.

Die Forscher untersuchten Blutproben von acht rauchenden und acht nicht rauchenden Schwangeren in der 36. Schwangerschaftswoche sowie das Blut von deren Kindern direkt nach der Geburt und bis ins fünfte Lebensjahr. Dabei fanden sie sowohl bei den Methylierungen der DNA als auch beim zweiten wichtigen epigenetischen Schaltersystem, den Histonveränderungen, gewaltige Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Diese Unterschiede waren auch noch bei den Vierjährigen messbar.

Vor allem an so genannten Enhancern, also Elementen, die die Aktivität mehrerer Gene zugleich verstärken, unterschieden sich die Epigenome der Raucherinnen von den Nichtraucherinnen sowie ihren Kindern. Kein Wunder, dass auch das Aktivitätsmuster der Gene unter Zigaretteinfluss verändert war. Unter anderem war ein Gen namens *JNK2* deutlich aktiver als gewöhnlich. Von diesem Gen ist bekannt, dass seine Überaktivität die Lungenfunktion von Kindern beeinträchtigt und das Risiko für Asthma-ähnliche Anfälle erhöht. |

## Mikro-RNA löst Asthma aus

*Guan-Nan Tang et al.: MicroRNAs involved in asthma after mesenchymal stem cell treatment. Stem Cells and Development 25, 15.06.2016, S. 883-896.*

Chinesischen Forschern gelang mit Hilfe von Tierversuchen die Entdeckung einer epigenetisch aktiven Mikro-RNA, die offenbar eine wichtige Rolle bei der Auslösung von Asthma-Anfällen spielt. Zunächst lösten die Forscher bei Mäusen gezielt die asthmatische Reaktion aus und analysierten anschließend in den betroffenen Zellen das stark veränderte Mikro-RNA-Profil. Vor allem die Mikro-RNA *miR-21*, die auch beim Menschen existiert, stach dabei hervor. Diese hemmt bei Maus und Mensch die Boten-RNAs für das Gen *Acvr2a* und soll dadurch direkt an der Induktion der entzündlichen asthmatischen Reaktion beteiligt sein. |

## Ist Multiple Sklerose auch eine epigenetische Krankheit?

*Till F. M. Andlauer et al.: Novel multiple sclerosis susceptibility loci implicated in epigenetic regulation. Science Advances 2, 17.06.2016, e1501678.*

In den vergangenen Jahren gab es wiederholt Hinweise auf epigenetische Auffälligkeiten bei Menschen mit Multipler Sklerose (MS). Jetzt fand ein großes Konsortium von Genetikern unter deutscher Leitung Hinweise darauf, dass die Epigenetik tatsächlich das Risiko für die Autoimmunkrankheit verändern könnte. Till Andlauer und Kollegen suchten bei 4.888 deutschen MS-Patienten nach genetischen Auffälligkeiten, die nur ihnen gemeinsam sind. Dabei entdeckten die Forscher vier Genvarianten, die zuvor nicht mit MS in Verbindung gebracht werden konnten – vermutlich weil die ausgewählten Patientengruppen zu uneinheitlich waren. Spannend ist die Eigenschaft, die alle vier betroffenen Gene verbindet: Sie spielen unter anderem eine Rolle bei der epigenetischen Regulation der Gen-Aktivierbarkeit. Die Forscher folgern deshalb, die neuen Gene seien womöglich das Bindeglied, über das epigenetisch vermittelte Umwelteinflüsse und genetische Veränderungen gemeinsam das MS-Risiko prägen. |

## Nachhaltige Spuren früher Traumata

*Lotte C. Houtepen et al.: Genome-wide DNA methylation levels and altered cortisol stress reactivity following childhood trauma in humans. Nature Communications, 21.03.2016, 7:10967.*

*Robert Kumsta et al.: Severe psychological deprivation in early childhood is associated with increased DNA methylation across a region spanning the transcription start site of CYP2E1. Translational Psychiatry 6, 07.06.2016, e830.*

Dass frühkindliche Traumatisierungen beim Menschen zeitlebens das Risiko für Stresskrankheiten aller Art erhöhen, darunter nahezu alle psychischen Störungen aber auch Stoffwechselkrankheiten und sogar Krebs, wurde bereits in vielen epidemiologischen Studien gezeigt. Verantwortlich für diesen Zusammenhang sind sehr wahrscheinlich epigenetische Veränderungen in solchen Zellen, die an der Stressregulation mitwirken. Das schließt man aus zahlreichen Tierversuchen, aber auch aus einigen Analysen mit Menschen (siehe zB *Newsletter Epigenetik 02/12: Vernachlässigung kleiner Kinder hinterlässt bleibende Spuren* und *04/11: Stress und seine epigenetischen Folgen*).

Jetzt fanden gleich zwei Forscherteams weitere Hinweise auf diesen Zusammenhang und präsentieren epigenetische Markierungen in leicht zugänglichen Blut- oder Mundschleimhautzellen, die womöglich nachhaltige Spuren früher Traumata sind. Bestätigen sich die Resultate und ließen sie sich auf Gehirnzellen übertragen, worauf es durchaus gute Hinweise gibt, gäbe es nicht nur neue Einsichten in die Mechanismen, mit denen frühkindliche Gewalterfahrungen und Vernachlässigung das spätere Krankheitsrisiko verändern. Man hätte womöglich auch geeignete Biomarker gefunden, die selbst später im Leben noch Hinweise auf frühe Traumatisierungen geben.

Lotte Houtepen von der *Universität Utrecht* und Kollegen werteten Blutproben von 85 gesunden Erwachsenen aus und machten mit den Probanden Stresstests. Dabei zeigte sich ein klarer Zusammenhang zwischen der Intensität, mit der die Menschen per Stresshormon-Anstieg auf die Belastung reagierten und epigenetischen Veränderungen an einem Gen namens *KITLG*: Je abgestumpfter die Stressreaktion desto mehr Methylgruppen waren an der Kontrollregion des Gens an die DNA angelagert und desto schlechter aktivierbar dürfte dieses gewesen sein. Zudem war der Histon-Code in einer benachbarten Verstärkerregion (Enhancer) verändert. Beides macht Sinn, denn das von *KITLG* kodierte Protein verstärkt anderen Beobachtungen zufolge die Bildung von Stresshormonrezeptoren. Vor allem aber waren die Effekte verbunden mit frühkindlichen Gewalterfahrungen der Probanden. Zwei Wiederholungen der Analysen mit Proben von Blut- und Mundschleimhautzellen anderer Probanden bestätigten größtenteils die Befunde.

Ähnliche Resultate stellte ein internationales Team um Robert Kumsta von der *Ruhr-Universität Bochum* vor. Die Forscher analysierten die Epigenome der Mundschleimhautzellen von 49 Erwachsenen, die als Kinder adoptiert worden waren. Zwei Drittel lebten in den 1980er Jahren unter menschenunwürdigen Bedingungen in rumänischen Heimen und waren teils über lange Zeit, teils über einen kürzeren Zeitraum stark vernachlässigt worden. Die dritte Gruppe waren britische Bürger, die in ihrer Kindheit keine Vernachlässigung erleben mussten. Es zeigte sich, dass eine bestimmte DNA-Region im Umfeld des Gens *CYP2E1* nur in der Gruppe jener Erwachsener besonders stark methyliert war, die in ihrer Kindheit besonders lange vernachlässigt worden waren. Diese epigenetische Besonderheit ging einher mit typischen sozialen Defiziten, wie sie von einst vernachlässigten Menschen bekannt sind. Auch wenn nicht klar ist, welche der Auffälligkeiten den Anfang machte, so dürfte auch hier die frühkindliche Traumatisierung lebenslange Spuren in den Epigenomen der Menschen hinterlassen haben. |

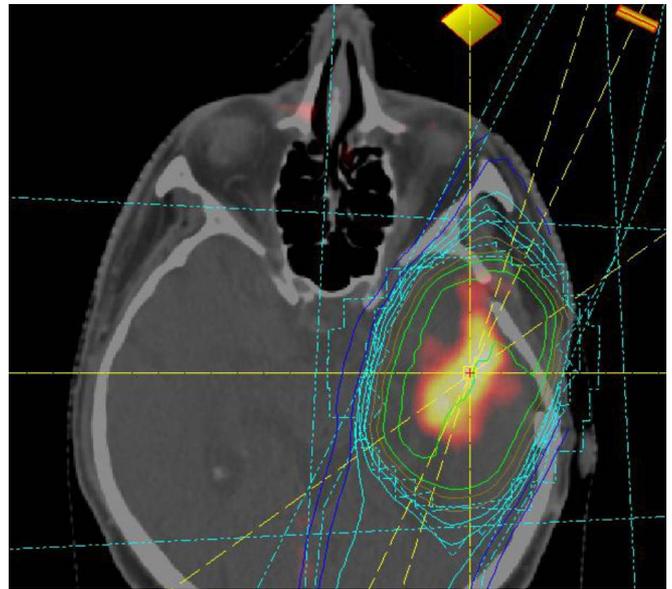
# onkologie

## Signatur des Glioblastoms

*Maximilian Niyazi et al.: A 4-miRNA signature predicts the therapeutic outcome of glioblastoma. Oncotarget, 11.06.2016, Online-Vorabpublikation.*

Glioblastome sind nicht nur die häufigste Art von Hirntumoren sondern auch eine der aggressivsten. Doch auch wenn die Prognose bei diesem Leiden letztlich immer sehr schlecht ist, so ist es doch wichtig, möglichst früh zu wissen, ob man es mit einer ganz besonders bösartigen Variante zu tun hat, bei der die Standardtherapie kaum Aussichten auf Erfolg hat. Ärzte könnten davon betroffene Patienten dann auf Wunsch besonders intensiv oder vielleicht auch mit alternativen Methoden behandeln. Nun fanden Onkologen aus Deutschland einen neuen epigenetischen Biomarker, der die Prognose des Krankheitsverlaufs in Zukunft verbessern könnte.

Die Auswertung des Tumorgewebes von 36 Patienten ergab, dass die Menge von vier, die Genregulation per RNA-Interferenz beeinflussenden Mikro-RNAs in all jenen Tumorzellen verändert war, die sich am gefährlichsten entwickelten. Drei der epigenetisch aktiven Moleküle waren ungewöhnlich selten, eine besonders häufig. Eine Kontrolle mit Daten von 58 wei-



*Bestrahlungsplan eines Glioblastoms. Ob eine solche Bestrahlung Sinn macht oder nicht, darüber könnte in Zukunft ein Mikro-RNA-Test entscheiden.*

teren Patienten bestätigte diese Signatur des aggressiven Glioblastoms. Nach ersten Untersuchungen scheint es sogar möglich, dass die Mikro-RNAs selbst auf irgendeine Weise an der Tumorentstehung beteiligt sind. Diese Annahme müssen zukünftige Untersuchungen aber noch bestätigen. |

## Aggressive Basaliome produzieren mehr *EZH2*

*Rajesh C. Rao et al.: EZH2, proliferation rate, and aggressive tumor subtypes in cutaneous basal cell carcinoma. Jama Oncology, 07.04.2016, Online-Vorabpublikation.*

Basalzellkarzinome, auch Basaliome genannt, sind die häufigste Krebsart überhaupt. Allerdings ist die Hautkrebs-Art nur sehr selten aggressiv und deshalb meist vergleichsweise harmlos. Umso wichtiger ist es, jene Basaliome zu identifizieren, die metastasieren und deshalb gefährlich werden können. Außerdem fehlt bislang eine wirklich effektive Therapie für diese aggressiven und andere ebenfalls seltene Fälle, bei denen eine vollständige operative Entfernung des Tumors nicht infrage kommt. Für beide Probleme zeichnet sich nun dank neuer Erkenntnisse von Medizinern aus Ann Arbor, USA, eine Lösung ab.

Die Ärzte analysierten Proben von 60 Basaliom-Patienten und entdeckten, dass aggressive Tumor-Varianten das epigenetische Enzym *EZH2* verstärkt erzeugen. (Zur Funktion von *EZH2* siehe die nächste Meldung: *Wie EZH2 Krebs aggressiver macht*). Nun hoffen die Ärzte nicht nur auf ein neues Diagnose-Ziel zur Abschätzung der Aggressivität des Hautkrebses sondern auch auf ein neuartiges Bekämpfungsmittel. Man weiß nämlich schon länger, dass *EZH2* bei vielen Krebsarten erhöht ist. Und pharmakologische *EZH2-Hemmer* gelten als viel versprechendes neues Antikrebs-Medikament (siehe auch das Schlagwort „*EZH2*“ auf [www.newsletter-epigenetik.de](http://www.newsletter-epigenetik.de)). |

## Wie *EZH2* Krebs aggressiver macht

George P. Souroullas et al.: *An oncogenic Ezh2 mutation induces tumors through global redistribution of histone 3 lysine 27 trimethylation. Nature Medicine* 22, 06/2016, S. 632-640.

Das epigenetische Enzym *EZH2* ist eine so genannte Histonmethyltransferase, das heißt, es baut in aller Regel Methylgruppen an Histon-Proteine an, was zu einer Verdichtung des Chromatin genannten DNA-Protein-Gemischs führt, was wiederum benachbarte Gene weniger gut aktivierbar macht. Pharmakologen interessieren sich derzeit sehr für das Enzym, weil es in vielen, vor allem auch besonders aggressiven Krebsvarianten heraufreguliert ist (siehe auch die vorhergehende Meldung: *Aggressive Basaliome produzieren mehr EZH2*). Es existieren bereits drei verschiedene *EZH2*-Hemmer (von den Firmen *Glaxo-SmithKline*, *Epizyme* und *Constellation Pharmaceuticals*), die derzeit in fünf klinischen Studien getestet werden.

Jetzt haben Forscher aus den USA mit Hilfe von Mäusen, die eine überaktive *EZH2*-Variante besitzen, untersucht, wie es dem Enzym überhaupt gelingt, Krebs zu fördern oder aggressiver zu machen. Dabei zeigte sich, dass *EZH2* anders als erwartet nicht einfach überall am Erbgut die Häufigkeit einer bestimmten, die Genaktivität unterdrückenden Markierung namens *H3K27me3* erhöht, sondern dass es das Epigenom teils gezielt umbaut. An manchen Stellen nahm die Häufigkeit der Markierung nämlich ab, so dass dort beheimatete Gene von der Zelle leichter abgelesen werden konnten. Dieses Resultat lasse vermuten, dass *EZH2* das Chromatin der Krebszellen aktiv umstrukturiert, schreiben die Forscher. |

## Leukämietypen haben unterschiedliches Chromatin

André F. Rendeiro et al.: *Chromatin accessibility maps of chronic lymphocytic leukaemia identify subtype-specific epigenome signatures and transcription regulatory networks. Nature Communications*, 27.06.2016, 7:11938.

Die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste und eine der vielfältigsten Arten von Blutkrebs. Manchmal verläuft sie aggressiv, oft aber auch vergleichsweise harmlos. Dennoch ist es schwierig, die Patienten aufgrund genetischer Mutationen zielgenau in Risikogruppen einzuteilen. Das hat auch damit zu tun, dass die CLL trotz ihrer Vielfältigkeit im Vergleich mit anderen Krebsarten sehr wenige genetische Veränderungen aufweist. Es liegt also nahe, dass epigenetische Veränderungen der Krebszellen, so genannte Epimutationen, eine bedeutende Rolle spielen. Für das Methylierungsmuster der DNA konnten Epigenetiker diese Vermutung bereits bestätigen (siehe *Newsletter Epigenetik* 01/2013: *Leukämie unterscheidet sich epigenetisch*, und 01/2016: *Neuer Blick aufs Krebs-Epigenom*).

Jetzt hat sich ein europäisches Team systematisch das zweite epigenetische Schaltersystem vorgenommen: die auch als Histon-Code bezeichneten biochemischen Veränderungen des Chromatin genannten DNA-Protein-Gemischs. Die Forscher um den Wiener Bioinformatiker Christoph Bock analysierten mit gängigen epigenomischen Tests 88 Proben von 55 CLL-Patienten. Dabei fanden sie eine Vielzahl verschiedener Chromatin-Profile, die sie mit Hilfe passender Algorithmen eindeutig in Verbindung mit bestimmten klinischen Formen der CLL bringen konnten. Offenbar spielen also auch Histonveränderungen eine wichtige Rolle bei der CLL. Diese Erkenntnis wird die Forschung weiter voranbringen und ermöglicht vielleicht schon bald einen neuartigen, besonders zuverlässigen Test für die frühzeitige Prognose des Krankheitsverlaufs bei CLL-Patienten. |

## Krebsschutz per Nahrung?

Eswar Shankar et al.: *Dietary phytochemicals as epigenetic modifiers in cancer: Promise and challenges. Seminars in Cancer Biology, 23.04.2016, Online-Vorabpublikation.*

Pflanzeninhaltsstoffe etwa aus Kurkuma, grünem Tee, Sojabohnen oder Kresse stehen schon lange im Verdacht, epigenetisch aktive Enzyme zu beeinflussen und damit zumindest theoretisch auch eine krebsvorbeugende Wirkung zu haben. Ernährungsstudien beim Menschen konnten diese Zusammenhänge

zwar noch nicht bestätigen, doch Experimente mit Zellkulturen und Tieren zeigen immerhin, dass die Substanzen tatsächlich eine epigenetische Wirkung haben können und auch die Epigenome von bösartigen Zellen verändern. Jetzt fassen Eswar Shankar und Kollegen den derzeitigen Stand des Wissens auf diesem spannenden Forschungsgebiet in einer anschaulichen Übersichtsarbeit zusammen. Unter anderem gehen sie darauf ein, dass Inhaltsstoffe aus grünem Tee in Tumorzellen die Expression eines Tumorsuppressor-Gens reaktivieren können und dass sie in menschlichen Prostatakrebszellen das epigenetische Enzym *DNMT* hemmen. |

# wirtschaft, projekte & medien

## Lob der Widerstandskraft

Richard Friebe: *Hormesis. Das Prinzip Widerstandskraft. Wie Stress und Gift uns stärker machen. Carl Hanser Verlag München 2016.*

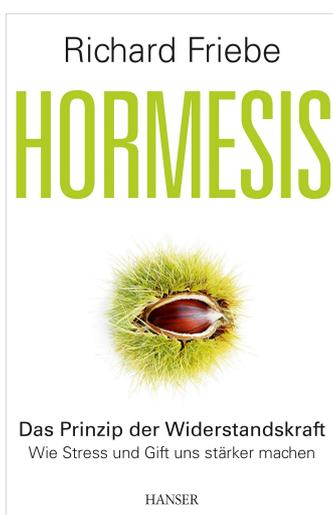
„Erst die Dosis macht das Gift“: Das soll schon Paracelsus vor 500 Jahren gesagt haben. Und die Aussage ist heute aktueller denn je. Unsere Angst vor Umweltgiften und anderen mehr oder weniger versteckten Gefahren der modernen Zeit, vom Pflanzenschutzmittelrückstand im Lebensmittel bis zur radioaktiven Reststrahlung oder dem „ach so vielen Stress im Alltag“, beruht auf der Annahme, dass alles, was in großen Mengen gefährlich ist, auch in geringen Dosen schadet. Doch so einfach ist Biologie im Allgemeinen nicht. Organismen reagieren fast immer nichtlinear. Sie sind komplex.

Eine der Konsequenzen aus dieser wichtigen, bislang weitgehend verdrängten Erkenntnis ist das äußerst spannende Phänomen der *Hormesis*. Setzen wir uns per se negativen Belastungen – Gift, Stress, Strahlung oder sogar Sport – in geringen Dosen aus, stärkt das unsere Widerstandskraft und Resilienz. Körper und Geist werden trainiert. Sie halten in Zukunft größere Mengen der gleichen Belastung aus als zuvor (siehe auch die Meldung auf

Seite 6: *Stress der Mutter macht Kinder vielleicht resilient(er)*). Bislang hat sich diese Erkenntnis noch nicht allzu weit herumgesprochen. Der Begriff *Hormesis* löst selbst bei Toxikologen und Ärzten oft nur Schulterzucken aus. Das sollte sich schleunigst ändern, denn sowohl die Politik als auch die Medizin werden von den neuen Erkenntnissen auf diesem spannenden Gebiet gewaltig profitieren.

Dass die *Hormesis* demnächst in aller Munde sein dürfte, dafür hat jetzt der Biologe und Autor Richard Friebe gesorgt. Sein neues Werk *Hormesis* ist eine spannende und unerhört kundige Einführung in die weite Welt der guten Wirkung kleiner Dosen und der Nichtlinearität der Biologie. Nach der Lektüre von

*Hormesis* wird wohl niemand mehr die Macht der Widerstandskraft unterschätzen. Selbstverständlich bilden epigenetische Veränderungen oft die molekularbiologische Basis einer hormetischen Veränderung in Körper und Geist. Darauf geht Friebe zwar kaum ein, aber sein Buch sei dennoch wärmstens empfohlen: Es hat das Potenzial, diese Gesellschaft zu verändern. |



## Radiobeitrag über Epigenetik und Homosexualität

Volkart Wildermuth: Neues zur gleichgeschlechtlichen Liebe. Deutschlandfunk, 16.05.2016.

Die Theorie, dass die sexuelle Orientierung in einer sehr frühen Phase der Embryonalentwicklung epigenetisch kanalisiert wird, ist mittlerweile gut drei Jahre alt (siehe *Newsletter Epigenetik 01/13*). Bis heute erregt sie großes Aufsehen, vor allem weil die Evolutionsbiologen um Sergey Gavrilets, mit ihrer Hilfe eine neue Erklärung für die biologische Entstehung von Homo- und Bisexualität lieferten. Danach verschiebt es die sexuelle Orientierung in Richtung Homosexualität, wenn jemand epigenetische Markierungen des gegengeschlechtlichen Elternteils erbt. Solche Markierungen werden in der Regel während der Keimzellbildung gelöscht und nach der Befruchtung in Abhängigkeit vom Geschlecht neu gesetzt. Allerdings konnten die Ideen bis heute nur in einer sehr kleinen, umstrittenen Studie des amerikanischen Humangenetikers Tuck Ngun bestätigt werden (siehe *Newsletter Epigenetik 03/15*). Jetzt widmete der *Deutschlandfunk* dem Thema einen ausführlichen, empfehlenswerten Beitrag.

Urban Friberg von der Universität im schwedischen Linköping und einer der Autoren der ursprünglichen Theorie erinnert sich, wie er sich einst fragte, woher die Zellen eines Embryos überhaupt wüssten, ob sie sich in Richtung weiblich oder männlich entwickeln sollten. „Deshalb schlugen wir vor, dass die sexuelle Entwicklung durch epigenetische Effekte stabilisiert wird.“ Und Tuck Ngun, der über das Thema promovierte und nie geahnt hätte, welch Medienecho seine Resultate auslösen würden, räumt ein, dass er die Theorie schlicht sehr plausibel fand: „Bei der Epigenetik ist es so, dass kleine Unterschiede der Umwelt im Mutterleib zu Unterschieden in der Steuerung der Gene führen können und später im Leben zu Unterschieden im Verhalten. Egal, ob es sich dabei um Homosexualität oder etwas anderes handelt.“

Interessant auch Fribergs Statement zu Nguns Daten: „Diese Studie belegt, dass die Epigenetik an der Homosexualität beteiligt ist. Aber es ist noch zu früh zu sagen, ob Nguns Befunde wirklich zu unserem Modell passen, oder ob es noch andere epigenetische Mechanismen gibt.“ |

## Zulassung für *Epi proColon*

[www.epigenomics.com/](http://www.epigenomics.com/)

Die Berliner *Epigenomics AG*, die sich auf epigenomische Diagnostik spezialisiert hat, gab am 13. April 2016 bekannt, dass die US-amerikanische *Food and Drug Administration (FDA)* die Zulassung für den Darmkrebs-Früherkennungstest *Epi proColon* erteilt hat. Der Test sei „der erste und einzige von der *FDA* zugelassene Bluttest zur Früherkennung von Darmkrebs“ schreibt das Unternehmen. Seit dem 27. April wird der epigenetische Test nun in den USA verkauft. |

## Epigenetischer Kampf den Parasiten

[www.pr2.uni-freiburg.de/publikationen/uniwissen/uniwissen-2016-1/page1.html#/32](http://www.pr2.uni-freiburg.de/publikationen/uniwissen/uniwissen-2016-1/page1.html#/32)

Das Magazin der *Universität Freiburg* berichtet in seiner aktuellen Ausgabe über das Projekt *A-PARADISE (Antiparasitic Drug Discovery in Epigenetics)*, das die Europäische Union über drei Jahre hinweg mit sechs Millionen Euro fördert. Manfred Jung vom Universitätsinstitut für Pharmazeutische Wissenschaften und seine Kollegen aus sieben verschiedenen Ländern suchen neuartige epigenetische Wirkstoffe gegen Parasitenkrankheiten wie Bilharziose, Leishmaniose, Chagas-Krankheit und Malaria. Die Hoffnung: „Durch eine selektive Hemmung der epigenetischen Prozesse in den Parasiten könnten die Krankheitserreger bekämpft werden, ohne den Menschen zu schädigen.“ |

## Gute und schlechte Nachrichten zu *Resminostat*

[www.4sc.de/](http://www.4sc.de/)

Die Biotech-Firma 4SC aus Martinsried musste im Mai eine Niederlage einstecken. Eine klinische Phase-II-Studie sollte bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberkrebs die Kombination des hoffnungsvollen epigenetischen 4SC-Wirkstoffs *Resminostat* mit dem derzeit als Erstlinientherapie üblicherweise nur alleine eingesetzten *Sorafenib* testen. Nun gab das Unternehmen bekannt: „Der primäre Endpunkt eines

statistisch signifikanten verlängerten Zeitraums bis zum Fortschreiten der Erkrankung“ wurde „im Vergleich zur *Sorafenib*-Monotherapie nicht erreicht“.

Dafür gibt es aber Hinweise auf einen anderen potenziellen Einsatz von *Resminostat* im Rahmen einer Kombinationstherapie. In einer Pressemitteilung vom 16. Juni 2016 berichtet 4SC über Experimente mit Zellkulturen. Danach verstärkte die Substanz, die oral eingenommen wird, und als Hemmer des epigenetischen Enzyms *Histoneacetylase (HDAC)* zuvor auf inaktivierbar gestellte Gene wieder aktivierbar machen kann, „die Wirkung von immuntherapeutischen Krebsmedikamenten wie *Rituximab*“.

### personalien



**Christoph Plass**, Leiter der Abteilung Epigenomik und Krebsrisikofaktoren am *Deutschen Krebsforschungszentrum DKFZ* in Heidelberg, erhielt den mit 75.000 US-Dollar dotierten *Tsungmin Tu Preis* des taiwanesischen Wissenschaftsrates. Der Preis, der am 20. April 2016 in Taipeh übergeben wurde, ist Taiwans höchste akademische Auszeichnung für ausländische Wissenschaftler. Er ist benannt nach Tu Tsung Min, der 1922 als erster Taiwanese den Doktorgrad der Medizin erlangte. Christoph Plass, der auch Mitherausgeber des *Newsletter Epigenetik* ist, wurde für seine Leistungen in der systematischen Erforschung epigenetischer Besonderheiten von Krebs-Zellen ausgezeichnet, kurz Krebs-Epigenomik genannt. Plass'

Labor untersucht seit Jahren mit großem Erfolg, ob und wie das Methylierungsmuster der DNA von bösartigen Tumorzellen im Vergleich zu gesunden Zellen verändert ist. Diese Erkenntnisse sollen eines Tages der Diagnose und Therapie von Krebs zugutekommen.

**Sebastian Fraune**, promovierter Biologe aus der Arbeitsgruppe Zell- und Entwicklungsbiologie der Kieler *Christian-Albrechts-Universität* erhält gemeinsam mit **Adam Reitzel** von der *Universität Charlotte* und **Sylvain Foret** von der *Universität Canberra* 900.000 Euro für die Erforschung der Anpassung von Lebewesen an sich rasch ändernde Umweltbedingungen. Das Geld stammt aus dem internationalen *Human Frontier Science Program*. Die Forscher wollen damit untersuchen, wie sich die Seeanemonenart *Nematostella vectensis* (Foto) mit Hilfe epigenetischer Veränderungen und einer sich wandelnden Bakterienansiedelung an steigende Wassertemperaturen anpassen kann. Diese Forschung hat vor dem Hintergrund des Klimawandels eine große Bedeutung.



**Claus-Dieter Kuhn**, promovierter Biochemiker und Strukturbiologe von der *Universität Bayreuth* erhielt im März den mit 60.000 Euro dotierten *Paul Ehrlich und Ludwig Darmstaedter Nachwuchspreis 2016*. Kuhns Forschung hat auch zum Verständnis der epigenetisch wichtigen Welt der nichtkodierenden RNAs beigetragen. Unter anderem gelangen ihm molekulare Schnappschüsse des Enzyms *RNA Polymerase I*, und er entschlüsselte, dass das Protein *Argonaute-2* Mikro-RNAs dabei hilft, im Zuge der RNA-Interferenz den Durchsatz der Proteinbiosynthese epigenetisch zu drosseln.

# termine

## Heidelberg: Transkription und Chromatin

[www.embl.de/training/events/2016/TRM16-01/index.html](http://www.embl.de/training/events/2016/TRM16-01/index.html)

**27.08.2016 bis 30.08.2016**

Schon zum 12. Mal findet diese bewährte Konferenz des *European Molecular Biology Laboratories (EMBL)* statt. Seit 20 Jahren treffen sich Experten für die Transkription von Genen in Heidelberg und diskutieren hier wichtige Neuigkeiten auf diesem Gebiet. |

## Brüssel: IHEC und BLUEPRINT

[www.blueprint-epigenome.eu/index.cfm?p=3D6C68FA-3048-9110-625D850E3E055A84](http://www.blueprint-epigenome.eu/index.cfm?p=3D6C68FA-3048-9110-625D850E3E055A84)

**07.09.2016 bis 09.09.2016**

Im September treffen sich in Brüssel die Mitglieder der großen Epigenomik-Konsortien, um ihre Daten und Erfahrungen mit den neuesten systematischen Epigenom-Analysen auszutauschen. Das Europäische Konsortium *BLUEPRINT* ist dabei Gastgeber des Internationalen Humanen Epigenom Konsortiums *IHEC*. |

## Berlin: Wie Mikro-RNA-Analyse funktioniert

[ecseq.com/workshops/workshop\\_2016-05-small-RNA-Seq-microRNA-analysis-using-next-generation-sequencing](http://ecseq.com/workshops/workshop_2016-05-small-RNA-Seq-microRNA-analysis-using-next-generation-sequencing)

**21.09.2016 bis 23.09.2016**

Bei diesem Kurs der Firma *ecSeq Bioinformatics* sollen die Teilnehmer Grundkenntnisse aus der Welt der nichtkodierenden RNA erlernen. Fachleute stellen unter anderem die verschiedenen Arten der epigenetisch aktiven RNAs vor, erläutern, wie man sie sequenziert, und erklären moderne Analysemethoden wie die *RNA target prediction*. Der Kurs richtet sich an Anfänger im Gebiet der neuen Sequenzierungstechniken und soll Wissenschaftlern mit geringen oder gar keinen Kenntnissen der Informatik helfen, erste Erfahrungen damit zu sammeln. |

## Mainz: Epigenetik der Entwicklung



[www.imb.de/index.php?id=994](http://www.imb.de/index.php?id=994)

**20.10.2016 bis 22.10.2016**

Das *Institut für Molekulare Biologie IMB* in Mainz veranstaltet auch im Herbst 2016 eine seiner etablierten Tagungen zur Epigenetik. Dieses Mal soll der Schwerpunkt darauf liegen, wie epigenetische Veränderungen zur biologischen Entwicklung von Organismen beitragen – von der einzelnen befruchteten Eizelle bis zum komplexen vielzelligen Wesen. Die Experten möchten der Frage nachgehen, wie sich die epigenomische Landschaft der Zellen im Zuge von Befruchtung und Differenzierung wandelt und wie diese Veränderungen die Entwicklung steuern. Keynote Speaker sind Elaine Fuchs von der *Rockefeller University* in New York und Magdalena Zernicka-Goetz vom *Gurdon Institute* in Cambridge. |

## Leipzig: Neuer Kurs in Bisulfit-Sequenzierung

[ecseq.com/workshops/workshop\\_2016-07-NGS-DNA-Methylation-Data-Analysis.html](http://ecseq.com/workshops/workshop_2016-07-NGS-DNA-Methylation-Data-Analysis.html)

**22.11.2016 bis 25.11.2016**

Die Firma *ecSeq Bioinformatics* bietet auch in diesem Jahr einen Workshop zur Analyse von DNA-Methylierungsmustern an. Der letztes Jahr erfolgreich eingeführte Kurs richtet sich an Biologen und Bioinformatiker mit wenigen oder gar keinen Erfahrungen in der so genannten Bisulfit-Sequenzierung, mit deren Hilfe man das DNA-Methylierungsmuster einer Zelle kartieren kann. Basiskenntnisse in Molekularbiologie werden vorausgesetzt. |

# impresum

**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](http://www.newsletter-epigenetik.de)

**Titelbild:** Bestrahlungsplan eines Glioblastoms. Ob eine solche Bestrahlung Sinn macht oder nicht, darüber könnte in Zukunft ein Mikro-RNA-Test entscheiden (siehe dazu die Meldung auf Seite 11). Bildrechte: Klinikum der Universität München.

**Weitere Fotos / Grafiken:** Franka Frischling; Helmholtz Zentrum, München; Christoph Bock / CEMM, Wien; Klinikum der Universität München; Carl Hanser Verlag, München; DKFZ, Heidelberg; Dr. Adam Reitzel; Boran & Parot, Bayreuth; IBM Mainz.

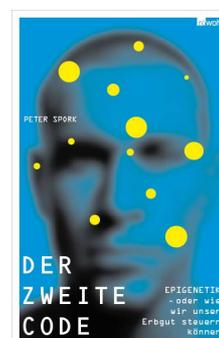
**Autor / Herausgeber sowie verantwortlich für den Inhalt:**

Dr. rer. nat. Peter Spork

Gneisenastr. 34

D-20253 Hamburg

[newsletter@peter-spork.de](mailto:newsletter@peter-spork.de); [www.peter-spork.de](http://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 Mahlke, St. Lukas Klinik, Solingen

Prof. Dr. rer. nat. Gunther Meinschmidt, Ruhr-Universität Bochum (Medizin), Universität Basel (Psychologie)

Prof. 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*



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