epigenetik

das neueste aus einem der wichtigsten forschungsgebiete unserer zeit

Autor/Herausgeber: Dr. Peter Spork, Wissenschaftsautor, Hamburg (*Der zweite Code*, *Gesundheit ist kein Zufall*)
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 | Prof. Dr. Alexander Meissner, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin | Dr. Susanne Müller-Knapp, SGC, Goethe Universität Frankfurt | Prof. Dr. Christoph Plass, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg | Prof. Dr. Jörn Walter, Universität des Saarlandes, Saarbrücken

intro

Liebe Freundinnen und Freunde der Epigenetik,

der vorliegende Newsletter vermittelt eindrucksvoll, wie epigenetische Themen eine immer breitere und tiefere Bedeutung in der Biomedizin erlangen. Die Epigenetik ist aus der Erforschung von Vorgängen des Alterns, der Gesundheit und der Vererbung nicht mehr wegzudenken.

Neue Erkenntnisse zur Vererbung epigenetischer Veränderungen sind ein Schwerpunkt dieser Ausgabe. Bernhard Horsthemke hat zu dieser Frage einen sehr lesenswerten kritischen Übersichtsartikel verfasst (siehe Seite 5). Gleichzeitig bringen neue Daten ein wenig mehr Licht ins Dunkel der mechanistischen Grundlagen epigenetischer Vererbung – unter anderem zur Bedeutung langer nichtkodierender RNAs (siehe Seite 7) und der speziellen Funktion bestimmter so genannter repetitiver Elemente in der DNA.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die epigenetische Krebsforschung, insbesondere die systematische Kartierung von Chromatinveränderungen (siehe die Seiten 10 und 11). Es zeigt sich immer deutlicher, dass die Krebs-Erkrankung nicht rein genetisch ist, sondern oft die Konsequenz einer Mischung genetischer und epigenetischer Fehler. Die genom- und epigenomweite Kartierung solcher Fehler bietet neue Einblicke in die Ursachen, aber sie liefert zugleich auch neue mögliche Angriffspunkte für Therapeutika gegen Krebs.

Die Erforschung von epigenetischen Profilen in Einzelzellen wird in naher Zukunft die Diagnostik von Krebs und anderen Krankheiten auf eine noch aussagekräftigere Ebene heben. Die Europäische Union hat gerade beschlossen, die Flagship Initiative *LifeTime*, koordiniert von Nikolaus Rajewsky, Berlin, und Genevieve Almouzni, Paris, auch in einer zweiten Phase zu fördern. In Deutschland wird *LifeTime* durch die *single cell omics initiative SCOG* unterstützt, der sich bereits mehr als 60 Forschungsgruppen angeschlossen haben. *SCOG* möchte vor allem die Epigenomik der einzelnen Zelle fördern. Dass das ein wichtiger Ansatz ist, zeigt nicht zuletzt eine Publikation, an der meine eigene Gruppe beteiligt war: Die Epigenome von Neuronen und Gliazellen, beide Bestandteile von Gehirngewebe, unterscheiden sich deutlicher als gedacht. Wenn man sich also zum Beispiel auf die epigenetischen Begleiter einer Alzheimerschen Krankheit konzentriert, ist es gut, beide Zelltypen vor der Analyse voneinander zu trennen (siehe Seite 9).

Ich wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre.

Herzlich, Ihr Jörn Walter

inhalt

grundlagenforschung _____ 4

Warum Spätsommerkinder schlanker sind
Sind Sie zu dick? Dann schlafen Sie mehr!
Was vererben Menschen biologisch – und was nicht?
Mäuse mit zwei Müttern
Epigenetische Vererbung über vier Generationen
Epigenetik der Depression
Histon-Code-Leser YEATS weckt Hoffnung auf neue Medikamente
Es gibt zwei Alzheimer-Epigenome
DNA-Methylierung neu analysiert
Wie Übergewicht eine frühe Pubertät auslöst

onkologie _____ 11

Lesen im Chromatin der Krebszelle
Krebshemmende Substanz in Knoblauch
Epigenetischer Urintest auf Prostatakrebs
Krebsfrüherkennung im Blut

wirtschaft, projekte & medien _____ 13

Werden genomweite Assoziationsstudien überinterpretiert?
Test für biologisches Alter
„Vater der Umwelt-Epigenetik" im Radio-Interview
Der Newsletter Epigenetik hat eine Zukunft – mit Ihrer Unterstützung

personalien _____ 14/15

termine _____ 16

impressum _____ 17

Anzeige

natürlich gut
PerNaturam
Die Natur weiß den Weg

grundlagenforschung

Warum Spätsommerkinder schlanker sind

Wenfei Sun et al.: Cold-induced epigenetic programming of the sperm enhances brown adipose tissue activity in the offspring. Nature Medicine 24, 09/2018, S. 1372-1383.

Noah J. Kessler et al.: Establishment of environmentally sensitive DNA methylation states in the very early human embryo. Science Advances 4, 11.07.2018, doi: 10.1126/sciadv.aat2624.

Der Stoffwechsel von Menschen ist individuell. Die einen haben deshalb ein sehr viel höheres Risiko, übergewichtig zu werden als die anderen. Ganz neu ist jetzt, dass dafür auch die Umgebungstemperatur aus der Zeit der eigenen Zeugung mitverantwortlich sein kann. Forscher um den Chemiker Christian Wolfrum von der *ETH Zürich* fanden heraus, dass Schweizer, die in den Monaten Juli bis November geboren sind, überdurchschnittlich schlank sind. Ursache ist vermutlich, dass diese Menschen besonders viel aktives braunes Fettgewebe besitzen (siehe auch *Newsletter Epigenetik 04/2011: Schlank machende Mikro-RNA*).

Nach Experimenten mit Mäusen handelt es sich hier um eine epigenetisch gesteuerte Anpassung an die Umweltbedingungen zum Zeitpunkt der rund neun Monate zurückliegenden Empfängnis. Die Betroffenen wurden nämlich in den Wintermonaten gezeugt. Das macht es wahrscheinlicher, dass ihre Eltern in den Tagen oder Wochen rings um die Befruchtung besonders niedrigen Temperaturen ausgesetzt waren. Und zum Schutz gegen eben solche niedrigen Temperaturen hat die Natur das nebenbei auch schlank haltende braune Fettgewebe erfunden.

Bei den Mäusen bestätigte sich zunächst der beim Menschen beobachtete Temperatur-Effekt. Die Nachkommen der kühl gehaltenen Mäuseväter schienen trotz einer besonders kalorienreichen Ernährung weitgehend immun zu sein gegen Übergewicht und Stoffwechselkrankheiten. Zudem zeigte sich, dass es ausschließlich die Väter sind, die die Informationen über die Außentemperatur vererben. Nun analysierten Wolfrum und Kolleg*innen die Epigenetik der Spermien. Und tatsächlich war in den Spermien jener Tiere, die aus der Kälte kamen, das Epigenom – also die Gesamtheit der epigenetischen Strukturen – systematisch verändert. So beeinflussen die männlichen Keimzellen offenbar die Genregulation der später heranwachsende Embryonen. Und das führt irgendwie zur Bildung von aktivem braunem Fettgewebe sehr viel später im Leben.

In dieses Bild – dass die Jahreszeit rings um unsere Zeugung Einfluss auf unseren Stoffwechsel hat – passt auch die Auswertung öffentlich zugänglicher Daten zur Epigenetik menschlicher Zellen des Londoner Genetikers Noah Kessler. Mit Kollegen fahndete er nach besonders wandelbaren Stellen im Epigenom sehr früher Embryonen. Dann verglich das Team diese Daten mit Resultaten eines Stammes aus Gambia, dessen Nahrungsangebot stark davon abhängt, ob gerade Regen- oder Trockenzeit ist. Und tatsächlich waren es genau jene Stellen, an denen offenbar die allerersten Umwelteinflüsse eines neuen Lebens ihre Spuren hinterlassen, an denen sich die zu verschiedenen Jahreszeiten gezeugten Gambier am deutlichsten unterschieden. |

Eine ausführliche Fassung dieses Artikels lesen Sie im Online-Magazin **Erbe&Umwelt** *bei RiffReporter.de: www.riffreporter.de/erbe-umwelt-peter-spork/spermafrost/*

Sind Sie zu dick? Dann schlafen Sie mehr!

Jonathan Cedernaes et al.: Acute sleep loss results in tissue-specific alterations in genome-wide DNA methylation state and metabolic fuel utilization in humans. Science Advances 4, 22.08.2018, doi: 10.1126/sciadv.aar8590.

Die deutsche Bundeskanzlerin Angela Merkel und der US-amerikanische Präsident Donald Trump auf einer Pressekonferenz im Weißen Haus in Washington DC. Dass beide übergewichtig sind, wundert nicht: Trump prahlt damit, immer nur vier Stunden zu schlafen, Merkel gibt zu, zu wenig Schlaf zu bekommen.

Der Blick auf viele Regierende dieser Welt offenbart eine der sichtbarsten Folgen chronischen Schlafmangels: Übergewicht. Politiker schlafen wenig und arbeiten oft nachts. Beides macht auf Dauer und ohne gezielte Gegenmaßnahmen dick. Jetzt konnte ein internationales Team aus Molekular- und Neurobiologen um Christian Benedict von der *Universität in Uppsala*, Schweden, zeigen, was in den Fett- und Muskelzellen schlafmangelgeplagter Menschen passiert. Epigenetische Veränderungen stehen dabei im Zentrum des Geschehens.

Die Forscher baten 15 junge, schlanke und gesunde Männer zwei Mal für gut drei Tage ins Labor, um unter streng einheitlichen Bedingungen ihren Schlaf zu kontrollieren, sowie ihre Körperzellen zu untersuchen. Das eine Mal durften die Männer normal schlafen, das andere Mal mussten sie die letzte Nacht wach bleiben. Vor und nach dieser Nacht machten die Forscher einige Tests und entnahmen kleine Stanzproben aus Fett- und Muskelgewebe. Eine Analyse der Genregulation in den Zellen ergab schließlich, dass diese durch den Schlafmangel in ein anderes, noch dazu gegensätzliches Programm umschalten. Die Fettzellen funktionieren plötzlich wie jene stark übergewichtiger Menschen mit einem zu Diabetes neigenden Stoffwechsel.

Danach entdeckten die Forscher, dass schon die eine Nacht ohne Schlaf das Muster der epigenetisch aktiven DNA-Methylierungen im Erbgut der Fettzellen an 148 Stellen neu justiert hatte. Mehrere dieser Stellen beeinflussen die Aktivierbarkeit von Genen höchstwahrscheinlich auf genau die gleiche Art, wie es bei Menschen geschieht, die wegen krankhaftem Übergewicht kurz vor einer operativen Magenverkleinerung stehen – und das, obwohl es sich hier um das Fettgewebe gesunder, schlanker junger Männer handelt. Auch das am heftigsten betroffene Gen namens *CD36* spielt eine Rolle bei der Fetteinlagerung. Man weiß sogar, dass es bei übergewichtigen Menschen und Patienten mit Typ-2-Diabetes ebenfalls dereguliert ist. |

Eine ausführliche Fassung dieses Artikels lesen Sie im Online-Magazin **Erbe&Umwelt** *bei RiffReporter.de: www.riffreporter.de/erbe-umwelt-peter-spork/schlafmangel_epigenetik/*

Was vererben Menschen biologisch – und was nicht?

Bernhard Horsthemke: A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. Nature Communications 9, 30.07.2018, doi: 10.1038/s41467-018-05445-5.

Es ist die heißeste Frage der Epigenetik: Existiert eine transgenerationelle epigenetische Vererbung des Menschen? Laut vielen populären Büchern und Magazinen ist der Fall klar: Selbstverständlich erben wir die Traumata oder Ernährungssünden unserer Vorfahren. Vor allem erben wir sie biologisch und direkt per Epigenetik via Keimbahn. Dass sich das aus wissenschaftlicher Sicht völlig anders darstellt, dass es für eine transgenerationelle epigenetische Vererbung beim Menschen noch keine schlüssigen Belege gibt, und dass man eine solche Vererbung auch methodisch kaum von einer ökologischen, sozialen und kulturellen Vererbung trennen kann, darauf weist der Essener Genetiker Bernhard Horsthemke in diesem lesenswerten Kommentar nachdrücklich hin. |

Mäuse mit zwei Müttern

Zhi-Kun Li et al.: Generation of bimaternal and bipaternal mice from hypomethylated haploid ESCs with imprinting region deletions. Cell Stem Cell 23, 01.11.2018, S. 665-676.

Seit den 1980er Jahren scheiterten Biologen immer wieder damit, aus dem Erbgut zweier Ei- oder zweier Samenzellen Nachwuchs zu erzeugen. Seitdem ist eigentlich klar: Säugetiere mit gleichgeschlechtlichen Eltern kann es nicht geben. Verantwortlich dafür ist ein Phänomen namens Imprinting oder genomische Prägung: Weibliche Säuger legen einige Gene in ihren Eizellen gezielt mit epigenetischen Markern lahm. Männliche Säuger machen das gleiche in ihren Samenzellen, allerdings an anderen Genen. Nur die Kombination aus mütterlich und väterlich geprägtem Erbgut ist deshalb lebensfähig, weil nur sie von jedem Gen mindestens eine aktivierbare Variante enthält.

Mit Hilfe des neuen Verfahrens zur Genom- und Epigenom-Editierung, *CRISPR/Cas9*, machten jetzt jedoch Genetiker von der *Chinesischen Wissenschaftsakademie* in Peking das Imprintingmuster einzelner Stammzellen von weiblichen Mäusen in drei Regionen rückgängig. Zuvor waren die Zellen in ein besonders urtümliches Stadium zurückversetzt worden. Schließlich entnahmen die Genetiker einer dieser reprogrammierten und Epigenom-editierten Zellen das Erbgut und spritzen es in eine gewöhnliche Eizelle. Ähnlich wie bei einer normalen Empfängnis entstand nun eine Eizelle mit doppeltem Chromosomensatz.

Solche Zellen pflanzten die Forscher in 210 weibliche Mäuse ein, aus denen sich letztlich 29 Tiere entwickelten. Das entspricht der durchschnittlichen Erfolgsquote bei dieser Form der künstlichen Befruchtung. Diese Mäuse mit zwei Müttern sind zwangsläufig alle weiblich. Äußerlich und vom Verhalten unauffällig und gesund, haben sie zudem eine normale Lebenserwartung. Ihre Fruchtbarkeit ist laut den Daten der Chinesen durchschnittlich. Und auch ihre per Sex mit gewöhnlichen Männchen gezeugten Nachkommen sind völlig normal (siehe das Titelbild dieses Newsletters). Sollte sich dieses Experiment eines Tages auf den Menschen übertragen lassen, könnten homosexuelle Paare gemeinsame biologische Kinder bekommen.

Diese junge Maus hat zwei biologische Väter. Solche Tiere leben bislang maximal 48 Stunden.

Noch viel komplizierter war es für die Forscher, Mäuse mit zwei Vätern und keiner Mutter zu erschaffen. Erst als die Genetiker in männlichen Spenderstammzellen sieben DNA-Abschnitte per *CRISPR*-Genschere epigenetisch verändert hatten, gelang es ihnen in 477 Anläufen immerhin zwölf neue Mäuse zu erzeugen. Die Jungtiere waren von Leihmüttern ausgetragen worden. Sie waren fehlentwickelt und starben gut zwei Tage nach der Geburt. Trotzdem ist auch dieser Schritt bereits ein großer Erfolg. Und jetzt wollen die Forscher weitere Stellen im männlich geprägten Erbgut aufspüren, die sie editieren müssen, um auch hier die Erfolgsquote zu steigern. |

Einen Hintergrund-Artikel zum Thema Imprinting und vielen weiteren Details aus der vorgestellten Studie lesen Sie im Online-Magazin **Erbe&Umwelt** *bei RiffReporter.de: www.riffreporter.de/erbe-umwelt-peter-spork/zwei_muetter/*

Epigenetische Vererbung über vier Generationen

Gretchen van Steenwyk et al.: Transgenerational inheritance of behavioral and metabolic effects of paternal exposure to traumatic stress in early postnatal life: evidence in the 4th generation. Environmental Epigenetics 4, 16.10.2018, doi: 10.1093/eep/dvy023.

Katharina Gapp et al.: Alterations in sperm long RNA contribute to the epigenetic inheritance of the effects of postnatal trauma. Molecular Psychiatry, 30.10.2018, Online-Vorabpublikation.

Noch immer ist es hoch umstritten, ob Säugetiere ähnlich wie Pflanzen, Würmer oder Insekten epigenetisch gespeicherte Umweltanpassungen über die Keimbahn an mehrere folgende Generationen weitergeben, ob also eine echte transgenerationelle epigenetischen Vererbung existiert. Nach der klassischen Sicht werden bei Säugern und damit auch beim Menschen alle epigenetischen Markierungen in den Keimzellen – also in Eizellen und Spermien – gelöscht. Die Zellen werden reprogrammiert. Wir vererben demzufolge immer nur den Text der Gene und keinerlei Anweisungen dazu, wie diese reguliert werden sollen.

Für Menschen fehlen zwar eindeutige Belege gegen diese Front, aber zahlreiche Experimente mit verschiedenen Säuger-Arten zeigten bereits, dass diese sehr wohl epigenetische Anpassungen vererben können. Die Resultate blieben jedoch umstritten. Erstens fehlen laut den Kritikern klare Hinweise auf zugrunde liegende Mechanismen. Es sei offen, welche molekularbiologischen Signalwege die epigenetischen Informationen in der Keimbahn benutzten. Und es fehlen angeblich Belege, dass es sich um echte transgenerationelle Vererbung handelt, nicht etwa um eine eigenständige Anpassung der Keimzellen an einen Umwelteinfluss, denen sie selbst bereits im Leib der Eltern ausgesetzt waren. In diesem Fall spricht man von einer intergenerationellen Vererbung.

Jetzt veröffentlichte das Team um Isabelle Mansuy von der *Universität Zürich* zwei neue Studien, die jeweils einen der Kritikpunkte entkräften könnten. In beiden Fällen nutzen die Forscher ihr seit 2001 etabliertes Modell, bei dem männliche Mäuse in den ersten Tagen nach der Geburt systematisch vernachlässigt und traumatisiert werden. Diese Tiere zeigen typische Symptome: Sie sind weniger ängstlich, verhalten sich aber auch depressionsähnlich. Außerdem reagiert ihr Stoffwechsel anders. Oft sind sie auffallend schmächtig. Vielfach zeigte sich, dass all diese Symptome ganz oder teilweise an die Kinder und Enkel weitergegeben werden, obwohl weder deren Mütter noch sie selbst jemals traumatisiert wurden (siehe *Newsletter Epigenetik 03/2010*, *03/2014* und *04/2014*).

Gretchen van Steenwyk und Kolleg*innen ermittelten nun bei mehr als 100 Mäusen aus mehrere Jahre auseinanderliegenden, offenbar gut reproduzierbaren Experimenten, dass einige der Auffälligkeiten frühkindlich traumatisierter Mäuse sogar bei deren Urenkeln nachweisbar sind. Dies gilt nicht für alle Merkmale, die Effekte sind zudem gering, und ein Teil der Symptome kehrt sich sogar um. Doch lässt sich all dies eigentlich nur per echter transgenerationeller epigenetischer Vererbung erklären. Zudem passen die Beobachtungen gut zu Resultaten anderer Gruppen und unzweifelhaften Befunden aus der Welt der Pflanzen und Insekten.

Katharina Gapp und Kolleg*innen konzentrierten sich hingegen auf die möglichen Mechanismen der epigenetischen Vererbung des Mäuse-Traumas. Sie entdeckten, dass bestimmte, so genannte lange RNAs in den Spermien der betroffenen Tiere gehäuft sind und die Genregulation des neuen Embryos beeinflussen. Manche der langen RNAs sind Botenmoleküle, die die Genregulation verändern können. Offenbar werden sie in Abhängigkeit von Umwelteinflüssen schon von Samenvorläuferzellen gebildet und prägen sogar die nächste Generation. Ähnliches hatte man zuvor bereits für kurze RNAs entdeckt (siehe *Newsletter Epigenetik 02/2014)*.

Die Forscher hoffen nun auf neue Erklärungsansätze für die Entstehung komplexer Krankheiten auch beim Menschen. Die epigenetische Vererbung rede hier wohl ein gewisses Wörtchen mit. Die früh traumatisierten Mäuse und die Vererbung ihres Traumas seien zwar nur ein Modell. Aber dieses zeige klare Parallelen zu einigen ernsten psychischen Krankheiten des Menschen, etwa zum Borderline-Syndrom. |

Eine ausführliche Fassung dieses Artikels lesen Sie im Online-Magazin **Erbe&Umwelt** *bei RiffReporter.de: riffreporter.de/erbe-umwelt-peter-spork/trans-epigenetik/*

Epigenetik der Depression

Olivera Story Jovanova et al.: DNA methylation signatures of depressive symptoms in middle-aged and elderly persons. JAMA Psychiatry 75, 01.09.2018, S. 949-959.

Bethany Crawford et al.: DNA methylation and inflammation marker profiles associated with a history of depression. Human Molecular Genetics 27, 15.08.2018, S. 2840-2850.

Immer mehr Forscher untersuchen den Zusammenhang zwischen Depressionen und epigenetischen Auffälligkeiten. Sie hoffen auf neue Erkenntnisse über das biologische Substrat, das die Wirkung von Umwelteinflüssen auf das Erkrankungsrisiko vermittelt. Parallel findet man zwar auch immer mehr genetische Varianten, die anfälliger für Depressionen machen, doch können Abweichungen im Text der DNA nur einen Teil des Gesamtrisikos erklären. So gelten traumatische Erfahrungen und toxischer Stress als wichtige, Depressionen begünstigende Umwelteinflüsse. Nun kamen zwei neue Studien hinzu. Beide erhärten die Vermutung, dass epigenetische Veränderungen als Mittler zwischen Erbe und Umwelt auch bei Depressionen ein gewichtiges Wörtchen mitreden.

Ein internationales Team um Erstautorin Olivera Story Jovanova von der *Erasmus Universität* in Rotterdam schaute sich in einer Meta-Analyse bei insgesamt 7.948 Personen den Zusammenhang zwischen dem epigenetisch aktiven Methylierungsmuster der DNA von Blutzellen und dem Auftreten von Depressionen an. Dabei fielen vor allem an drei Abschnitten des Erbguts wichtige Korrelationen auf. An diesen Stellen war das DNA-Methylierungsmuster in mehreren Studien und unabhängig von der Art der Erfassung der Depression verändert. Zwar könne man daraus nicht auf einen ursächlichen Depressionsauslöser schließen, schreiben die Forscher. Aber die beteiligten Gene hätten wichtige regulatorische Funktionen in Nervenzellen, und epigenetische Veränderungen an allen drei Stellen könnten theoretisch das Wachstum der Axone genannten Nervenzellauswüchse behindern. Dass dieses Wachstum bei Depressionen oft geschwächt ist, sei bereits bekannt.

Die andere Studie, durchgeführt von einer britischen Gruppe um Erstautorin Bethany Crawford, analysierte das DNA-Methylierungsmuster im Blut von 200 Menschen, von denen die Hälfte früher an einer Depression erkrankt war. Auch in dieser Studie fanden die Forscher Korrelationen zwischen epigenetischen Besonderheiten und früheren Depressionen. Betroffen war dabei auch ein Gen, das den Forschern bereits aus genomweiten Assoziationsstudien bekannt ist. Es könnte das Risiko für Depressionen also sowohl beeinflussen, wenn der Text dieses Gens verändert ist, als auch, wenn es womöglich infolge eines Umwelteinflusses epigenetisch anders reguliert wird. Gezielt suchten die Forscher zudem nach Zusammenhängen mit ebenfalls früher aufgetretenen chronischen Entzündungen. Man weiß nämlich bereits, dass auch Entzündungskrankheiten das Risiko für Depressionen erhöhen. Tatsächlich entdeckten die Forscher eine epigenetische Auffälligkeit, die nur jene Menschen miteinander teilten, die sowohl Depressionen als auch eine chronische Entzündung gehabt hatten. |

Histon-Code-Leser YEATS weckt Hoffnung auf neue Medikamente

Brianna J. Klein et al.: Structural insights into the π-π-π stacking mechanism and DNA-binding activity of the YEATS domain. Nature Communications 9, 01.11.2018, doi: 10.1038/s41467-018-07072-6.

Xin Li et al.: Structure-guided development of YEATS domain inhibitors by targeting π-π-π stacking. Nature Chemical Biology 14, 12/2018, S. 1140-1149.

Thomas Christott et al.: Discovery of a selective inhibitor for the YEATS domains of ENL/AF9. SLAS Discovery, 25.10.2018, Online-Vorabpublikation.

Epigenetiker kennen inzwischen eine Vielzahl verschiedener Modifikationen der Histone. Je acht dieser Proteine bilden gemeinsam mit einem kurzen DNA-Abschnitt, der sich um sie herumwickelt, das Nukleosom, die Grundeinheit des Chromatin genannten Protein-DNA-Komplexes aus dem unser Erbgut besteht. Die Histonmodifikationen – meist Acetylierungen oder Methylierungen – werden auch Histon-Code genannt, weil sie epigenetische Informationen enthalten. Sie bestimmen zum Beispiel, wie leicht oder schwer ein Gen aktiviert werden kann, indem sie das Chromatin mehr oder weniger kompakt zusammenfalten lassen. Es gibt aber auch Histon-Code-Leser. Das sind Proteine, die gezielt an eine bestimmte Art von Histonmodifikation binden – die sie sozusagen lesen – und dabei oft weitere Proteine mit spezifischen Aufgaben zu

diesen Stellen hinführen. So kann die Zelle zielgenau einzelne Abschnitte der DNA ablesen, reparieren oder verdoppeln.

Im *Newsletter Epigenetik* war schon oft von so genannten *Bromodomains* die Rede, die erkennen, wenn an bestimmten Stellen der Histone Acetylgruppen angelagert sind (siehe z. B. *Newsletter Epigenetik 02/2017: Neuartiges Mittel bekämpft Herzschwäche*). Biochemiker entwickelten bereits erste Bromodomain-Hemmer. Sie haben ein großes Potenzial als Medikamente, weil sie krank machende, aus dem Ruder gelaufene epigenetische Prozesse sehr viel präziser unterbinden können als epigenetische Mittel der ersten Generation.

Vor wenigen Jahren entdeckten Epigenetiker eine weitere Gruppe von Histon-Code-Lesern, YEATS-Domänen genannt. Diese binden nicht nur an acetylierte Histone. Noch besser erkennen sie so genannte Crotonylierungen. Oft wenn YEATS gemeinsam mit Enzymen eine solche Stelle entdeckt, scheint eine besonders rasch ablaufende Gen-Ablese-Kaskade in Gang zu kommen. Das betroffene Gen ist dann sozusagen superaktiv. Und weil das offenbar besonders häufig in Krebszellen geschieht, die auf diesem Weg auch noch Krebs fördernde Gene anschmeißen, hofft man nun auf eine neue Klasse von Antikrebsmedikamenten. Dazu möchte man YEATS-Domänen noch besser verstehen und Substanzen entdecken, die sie hemmen können. In beide Richtungen haben Forscher nun deutliche Fortschritte erzielt.

Brianna Klein und Kolleg*innen klärten zum Beispiel auf, wie es einer menschlichen YEATS-Variante überhaupt gelingt, spezielle Histonmodifikationen zu erkennen und an die DNA anzudocken. Xin Li und Kolleg*innen entwickelten per biochemischer Anpassung eines Stoffes an eine Bindungsstelle des Proteins eine erste Klasse von YEATS-Inhibitoren. Zudem zeigten die Forscher, dass diese Hemmer tatsächlich in der Lage sind, die Aktivität so genannter Krebs-Gene in Zellkulturen herunter zu regulieren. Thomas Christott wurde schließlich mit Kolleg*innen in einem Screening-Verfahren fündig: Die Forscher sichteten 24.000 Substanzen und entdeckte darunter ebenfalls einen viel versprechenden YEATS-Hemmer. |

Es gibt zwei Alzheimer-Epigenome

Gilles Gasparoni et al.: DNA methylation analysis on purified neurons and glia dissects age and Alzheimer`s disease-specific changes in the human cortex. Epigenetics & Chromatin 11, 25.07.2018, doi: 10.1186/s13072-018-0211-3.

Schon oft wurden in so genannten epigenomweiten Assoziationsstudien (EWAS) Korrelationen zwischen epigenetischen Auffälligkeiten in Gehirnzellen und der Alzheimerschen Krankheit gemessen. Die Ergebnisse sind aber uneinheitlich und oft wenig aussagekräftig. Deshalb haben sich Epigenetiker um den Mitherausgeber dieses Newsletters, Jörn Walter von der *Universität des Saarlandes* in Saarbrücken, jetzt die Mühe gemacht, Proben mit Hirnzellen Verstorbener, von denen ein Teil an Alzheimer erkrankt war, vor der epigenomischen Analyse nach Zelltyp zu sortieren. Der Qualität der Resultate hat das gut getan, und es ist anzunehmen, dass Epigenetiker in Zukunft sehr viel öfter ähnlich akribisch vorgehen werden.

Anders als frühere Epigenetiker, trennten Walter und Kolleg*innen ihre Proben zunächst in Nervenzellen und in Gliazellen auf. Letztere befinden sich zwischen den Nerven und bilden unter anderem eine Art Isolationsschicht. Dann analysierten die Forscher das Muster der DNA-Methylierung und verglichen es in Bezug zum Zelltyp, zum Alter der Spender und zum Alzheimer-Grad. Dabei fielen eine Reihe systematischer Unterschiede auf. Offenbar beeinflusst jeder der drei Faktoren nicht nur die epigenetische Identität der Zellen, viele der Wandlungen ereignen sich völlig unabhängig voneinander. Es ist also nötig, die Epigenome auch unabhängig voneinander zu analysieren.

Doch auch die Details sind interessant: Erstmals wurden epigenetische Marker, die mit Alzheimer korrelierten, ausschließlich in Nervenzellen entdeckt. Sämtliche bislang bekannten vergleichbaren Marker scheinen aus Gliazellen zu stammen. Außerdem fanden sich an einem der bekanntesten, das Alzheimer-Risiko je nach Variante beeinflussenden Gene, typische altersabhängige epigenetische Veränderungen. „Das Altern erhöht das Alzheimer-Risiko vielleicht via epigenetischer Veränderungen", kommentiert Walter.

Spannend findet er zudem neue Erkenntnisse über das epigenetische Altern der beiden Zelltypen. Es gibt zwar viele Stellen, an denen die epigenetische Wandlung von Glia und Neuronen parallel verläuft, an anderen Stellen altern die Zellen aber unterschiedlich. Und einige dieser Stellen scheinen das Erkrankungsrisiko besonders deutlich zu beeinflussen. |

DNA-Methylierung neu analysiert

Abdulrahman Salhab et al.: A comprehensive analysis of 195 DNA methylomes reveals shared and cell-specific features of partially methylated domains. Genome Biology 19, 28.09.2018, doi: 10.1186/s13059-018-1510-5.

Das *Internationale Human-Epigenom-Konsortium IHEC* hat im Rahmen der Programme seiner Mitglieder wie *Blueprint* (EU), *NIH Roadmap* (USA) und *DEEP* (Deutschland) bereits eine Vielzahl systematischer Daten über die epigenetischen Markierungen unterschiedlichster menschlicher aber auch tierischer Zelltypen gesammelt. Die Erstellung der Referenz-Epigenome war die Hauptaufgabe des Konsortiums. Jetzt ruhen die Resultate in öffentlich zugänglichen Datenbanken und bieten einen großen Schatz an Informationen, der nach und nach gehoben werden muss. Wie das gelingt, zeigen Mitglieder des *Deutschen Epigenomik-Programms DEEP*. Sie analysierten 195 epigenomische Datensätze mit einem neuen Ansatz und gewannen wichtige neue Erkenntnisse.

Abdulrahman Salhab und Kolleg*innen konzentrierten sich auf so genannte teilweise methylierte Domänen. Das sind größere Abschnitte innerhalb des Erbguts an denen die DNA-Methylierung unregelmäßig ist, was ein typisches Muster erzeugt. Nun zeigte sich, dass zwar drei Viertel der untersuchten Zelltypen solche Domänen besitzen, dass aber nur ein Viertel dieser Domänen in allen Zelltypen am gleichen Ort auftauchen. Das Muster der Domänen ist also eine für den Zelltyp charakteristische Signatur. Diese dürfte in Zukunft dabei helfen, epigenomische Daten möglichst unkompliziert einem bestimmten Zelltyp zuzuordnen.

Doch damit nicht genug: Es gibt Hinweise, dass dort, wo die DNA so typisch unregelmäßig methyliert ist, das Chromatin genannte DNA-Protein-Gemisch in einem bestimmten Funktionszustand ist. Die Analyse der Domänen ermöglicht also einen zusätzlichen Blick in die aktuellen Aufgaben des Epigenoms. Sie liefert zum Beispiel Hinweise, ob das Erbgut an diesen Stellen gerade abgelesen werden kann oder ob es sich gerade erst geteilt hat. Ähnliche Methoden zur vergleichsweise großflächigen funktionalen Chromatin-Analyse sind dringend erforderlich, weil sie helfen, die wirklich wichtigen Informationen aus dem großen, unübersichtlichen Satz aller epigenomischer Detaildaten herauszufiltern – etwa welche Veränderungen im Zuge einer Krankheit typischerweise in den Zellen geschehen, oder woher zum Beispiel die Tumorzellen bei einer Krebserkrankung stammen. In die gleiche Richtung geht auch der Ansatz, der in der Meldung *Lesen im Chromatin der Krebszelle* auf Seite 11 vorgestellt wird. |

Wie Übergewicht eine frühe Pubertät auslöst

Maria J. Vazquez et al.: SIRT1 mediates obesity- and nutrient-dependent perturbation of pubertal timing by epigenetically controlling Kiss1 *expression. Nature Communications 9, 10.10.2018, doi: 10.1038/s41467-018-06459-9.*

In den industrialisierten Ländern setzt die Pubertät bei Mädchen schon seit vielen Jahrzehnten immer früher ein. Das ist nicht zuletzt deshalb ein Problem, weil damit auch ein erhöhtes Risiko einhergeht, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken. Schon länger vermutet man, dass die Ernährung eine wichtige Rolle bei diesem Trend spielt, denn übergewichtige Mädchen kommen früher in die Pubertät und die Zahl übergewichtiger Kinder nimmt in Industrieländern stetig zu. Jetzt gelang es Forschern aus Spanien und den USA in Experimenten mit Ratten das epigenetische Bindeglied zwischen der Überernährung in der Kindheit und dem verfrühten Einsetzen der Pubertät dingfest zu machen.

Danach sorgen eine gewöhnliche oder eher kalorienarme Ernährung dafür, dass im Hypothalamus genannten Teil des Zwischenhirns das epigenetische Enzym *Sirtuin1* Acetylgruppen in der Nähe des Gens *Kiss1* von Histonen entfernt und so die Aktivierbarkeit des Gens behindert. Überernährung unterbindet diesen Prozess, so dass *Sirtuin1* abnimmt und *Kiss 1* ungewöhnlich früh aktivierbar wird. Das löst schließlich den Beginn der Pubertät aus. Die Forscher folgern, man solle in Zukunft noch mehr auf eine ausgewogene Ernährung und ausreichende Bewegung bei jungen Mädchen achten, um einem verfrühten Pubertätsbeginn und dem Anstieg des Brustkrebsrisikos frühzeitig entgegenzuwirken. |

onkologie

Lesen im Chromatin der Krebszelle

M. Ryan Corces et al.: The chromatin accessibility landscape of primary human cancers. Science 362, 26.10.2018, eaav1898.

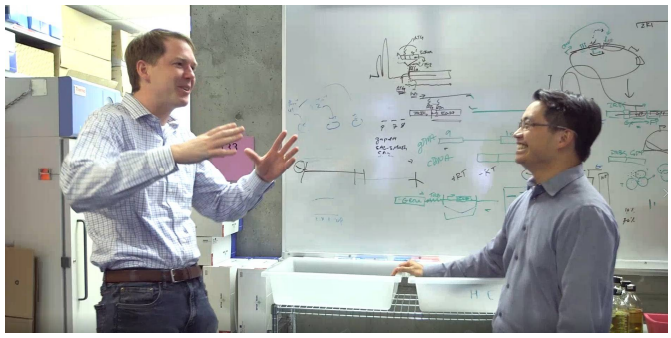
Jussi Taipale: The chromatin of cancer. Science 362, 26.10.2018, S. 401-402.

Genetiker haben das Genom von Krebszellen in den letzten Jahren sehr gut erforscht und viele neue Erkenntnisse gewonnen. Es ging dabei um Mutationen, die das Krebsrisiko erhöhen oder die bösartige Entartung der Tumorzelle mitverursachen. Untersucht wurden also nur Abweichungen oder bösartige Veränderungen im Text der DNA. Trotz guter epigenomischer Studien weiß man viel weniger über epigenetische Veränderungen in Krebszellen, also darüber, inwieweit Störungen auf der Ebene der Aktivierbarkeit und Regulation der Gene das Krebsgeschehen vorantreiben oder gar auslösen. Das ist vor allem deshalb schade, weil längst bekannt ist, dass es oft gerade Mutationen an solchen Genen sind, die Codes für epigenetische Botenstoffe oder Enzyme enthalten, die Zellen erst so richtig bösartig werden lassen.

Diese Wissenslücke beginnen nun Wissenschaftler um Ryan Corces von der kalifornischen *Stanford University* mit einem eleganten neuen Ansatz zu lösen. Die Genetiker betrachten weder die Genome (also den DNA-Text) noch die Epigenome (also die biochemischen Anhängsel an und neben der DNA), sie analysieren den Ort des Geschehens direkt. Sie lesen das Chromatin, also jenes Gemisch aus DNA und angelagerten Proteinen, dessen Form letztlich auf der Basis epigenetischer Veränderungen entscheidend dazu beiträgt, wie gut einzelne Gene abgelesen werden können. Mit einer Technik namens *ATAC-seq* (*Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing*) scannten Corces und Kolleg*innen das Erbgut aus 410 Zellproben von 23 verschiedenen Krebstypen. Die Methode identifiziert all jene Stellen im Erbgut, an denen gerade Gene besonders gut abgelesen werden können. Letztlich erfasst sie, in welchem epigenetischen Gesamtstatus die Zelle sich gerade befindet.

Die Forscher selbst schreiben, es ginge ihnen um „einen systematischen Ansatz zur Untersuchung des nichtkodierenden Genoms in Krebs, der die Diagnose und Behandlung des Leidens voranbringen soll." Unter anderem entdeckten die Forscher zahlreiche bislang unbekannte Stellen im Erbgut, an denen Gene an- oder abgeschaltet oder auch in ihrer Aktivität verstärkt werden können. Mutationen an einigen dieser Stellen verändern teils deutlich die Genregulation und die Epigenetik der Zellen. Manche davon scheinen wichtige Antreiber im Krebsgeschehen zu sein. Vor allem der Abgleich der neuen Daten mit öffentlichen Gen-Datenbanken brachte spannende Erkenntnisse. Er liefert Hinweise auf die Funktion der Gene, auf ganze Gen-Netzwerke und auf die Aufgaben epigenetisch besonders aktiver Stellen.

Dass die neue Methode das Potenzial hat, Diagnose und Behandlung von Krebs zu verbessern, zeigten die Forscher ebenfalls: Eine bestimmte Nierenkrebs-Art teilten sie auf der Basis ihrer Daten in zwei Untertypen mit verschieden guten Prognosen auf. Und unter den neu entdeckten Elementen zur Regulation von Krebs-Genen sind natürlich auch einige, die sich als potenzielle Angriffspunkte für innovative Therapien anbieten. Der Genetiker Jussi Taipale vom *Karolinska Institut* in Stockholm hebt in einem Begleitkommentar die vielen spannenden neuen Entdeckungen hervor, die alleine diese einzelne Studie bereits gebracht habe. Schon jetzt sei es „eine Mine zum Schürfen neuer Ansatzpunkte für zukünftige Studien." |



William Greenleaf (links) und Howard Chang von der Stanford University, *zwei Hauptautoren der Studie im Gespräch. Screenshot eines Videos, in dem die neuen Erkenntnisse erklärt werden.*
Link zum Video: youtu.be/uoc7qOrrhrQ

Krebshemmende Substanz in Knoblauch

Yasi Xu et al.: S-allylcysteine suppresses ovarian cancer cell proliferation by DNA methylation through DNMT1. Journal of Ovarian Research 11. 14.05.2018, doi: 10.1186/s13048-018-0412-1.

S-Allylcystein ist eine Substanz aus Knoblauch, der schon länger ein mögliches Potenzial im Kampf gegen Eierstockkrebs nachgesagt wird. Zumindest in Zellkulturen hat sich das jetzt bestätigt. Dieser Umstand bedeutet zwar noch nicht viel, aber spannend ist der analysierte Wirkmechanismus: Die Knoblauch-Substanz hemmt offenbar das epigenetische Enzym *DNMT1* und sorgt so dafür, dass per DNA-Methylierung stumm geschaltete Gene wieder aktivierbar werden. Darunter scheint auch das Krebs unterdrückende Gen *CDKN1* zu sein. Da es wieder aktiv wird, bremst sich die Teilungsaktivität der Krebszellen. Die Forscher hoffen nun, zukünftige Krebsmedikament könnten am gleichen Mechanismus ansetzen. |

Epigenetischer Urintest auf Prostatakrebs

Fang Zhao et al.: A urine-based DNA methylation assay, ProCUrE, to identify clinically significant prostate cancer. Clinical Epigenetics 10. 23.11.2018, doi: 10.1186/s13148-018-0575-z.

Zur Früherkennung von Prostatakrebs sowie zur Beobachtung bereits diagnostizierter Patienten wird oft der so genannte PSA-Test eingesetzt, der die Menge des prostataspezifischen Antigens (PSA) misst. Dieser Test ist aber meist ungenau und wenig aussagekräftig. Deshalb haben Forscher aus Toronto, Kanada, nun einen epigenetischen Test entwickelt, der an drei wichtigen Stellen das Muster der Methylierung an frei im Urin schwimmender DNA bestimmt. Die Resultate sind ähnlich gut wie die eines PSA-Tests, vielleicht sogar ein kleines bisschen besser. Vor allem aber lässt sich der neue Test gut mit dem PSA-Test kombinieren. Denn im Team erkennen beide Tests sehr viel besser, ob ein Prostatakarzinom besonders aggressiv ist oder nicht, als jeder der beiden Tests alleine. |

Krebsfrüherkennung im Blut

Shu Yi Shen et al.: Sensitive tumour detection and classification using plasma cell-free DNA methylomes. Nature 563. 14.11.2018, S. 579-583.

Im kanadischen Toronto scheinen derzeit besonders gute Experten für die Krebsfrüherkennung mit Hilfe epigenetischer Tests zu arbeiten. Von dort stammt nämlich nicht nur der nebenan vorgestellte Urintest auf Prostatakrebs, sondern auch eine im weltweit führenden Fachblatt *Nature* veröffentlichte Studie zur Diagnose winziger Mengen im Blut vor sich hin treibender DNA-Fragmente von Tumorzellen. Damit könnte der Traum von einer *liquid biobsy* – einer flüssigen Biopsie - Realität werden: eine Früherkennung der verschiedensten Krebs-Arten mit Hilfe der wenig invasiven Analyse einer einzigen, vergleichsweise leicht gewonnen Blutprobe (siehe auch *Newsletter Epigenetik 28: Liquid biopsy: Mit Bluttests Krebs erkennen*).

Schon länger hoffen Forscher, im Blut zirkulierendes Krebszell-Erbgut per DNA-Analyse erkennen zu können. Doch dieser Ansatz ist nicht nur sehr teuer und aufwändig, er ist zudem relativ unempfindlich. Bei der neuen Methode genügen bereits geringe Mengen Tumor-DNA, an denen ein recht simpler und kostengünstiger epigenetischer Test solche Stellen erkennt, an denen besonders viele Methylgruppen an die DNA angelagert sind. Dabei treten Muster auf, die typisch für Krebszellen sind. Im Experiment konnten damit bereits zuverlässig Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs diagnostiziert werden. |

wirtschaft, projekte & medien

Werden genomweite Assoziationsstudien überinterpretiert?

Peter Spork: Lasst doch mal die Gene im Dorf. Erbe&Umwelt, 10.08.2018, www.riffreporter.de/erbe-umwelt-peter-spork/genetik_schulerfolg/.

Neulich erschien eine viel beachtete genomweite Assoziationsstudie, die einen Zusammenhang zwischen genetischen Unterschieden vieler Menschen und ihrem Bildungserfolg herstellte. Mehr als zweihundert Wissenschaftler hatten genetische Daten von 1,1 Millionen Menschen analysiert und mit dem schulischen Erfolg dieser Menschen verknüpft (*James J. Lee et al.: Nature Genetics 50, S. 1112-1121, 2018*). An 1.271 Stellen der DNA fanden sich Unterschiede (SNPs), die mit der Dauer der Schullaufbahn korrelierten. Daraus errechneten die Experten einen so genannten Polygenetischen Wert (*polygenic score*), der den Bildungserfolg eines Menschen aus der untersuchten Gruppe zu 11 bis 13 Prozent vorhersagen kann.

Viele Medien titelten daraufhin, man habe „Bildungs-Gene identifiziert", „Wenn der Schulabschluss vom Erbgut abhängt" oder ähnlich. Warum diese Schlagzeilen völlig übertrieben sind, warum genomweite Assoziationsstudien zumindest bislang kaum helfen, wenn es um Aussagen zu komplexen menschlichen Merkmalen geht, und warum diese Studien trotzdem sehr wichtig sind, kommentiert Peter Spork, Autor und Herausgeber dieses Newsletters, kostenlos in seinem Online-Magazin *Erbe&Umwelt* bei *RiffReporter*. |

Können Genetiker wirklich vorhersagen, welchen Schulabschluss er einmal haben wird? Gibt es Bildungs-Gene? Natürlich nicht.

Test für biologisches Alter

www.cerascreen.de/products/biologisches-alter-im-genetic-age-test.

Seit 2013 können Epigenetiker mit Hilfe der Analyse des Methylierungsgrades bestimmter Stellen der DNA das biologische Alter eines Menschen auf 3,6 Jahre genau bestimmen. Diese „epigenetische Uhr" wird nach dem Entwickler der zugrunde liegenden Algorithmen, dem Biostatistiker Steve Horvath auch „Horvaths Uhr" genannt (*S. Horvath: DNA methylation age of human tissues and cell types, Genome Biology 14, 21.10.2013*). Bürger Großbritanniens, die älter als 21 Jahre alt sind, können ihr biologisches Alter und weitere Informationen, die man schon heute recht zuverlässig aus dem Muster der DNA-Methylierung berechnen kann, bereits kostenlos ermitteln lassen. Sie müssen sich dazu beim *Personal Genomes Project* bewerben (*www.personalgenomes.org.uk/*). Das Projekt hat sogar Ableger in Kanada, China und den USA. Eine Zeit lang konnten auch Österreicher daran teilnehmen, doch dem *Genom Austria* genannten Ableger ging unlängst das Geld aus.

Wer dennoch sein biologisches Alter erfahren möchte, kann das jetzt aber auch von der Firma *Cerascreen* erledigen lassen. Das Schweriner Unternehmen bietet seit kurzem den *Genetic Age Test* an, der gemeinsam mit dem *Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie (IME)* in Schmallenberg entwickelt wurde. Kunden erhalten einen Testkit, entnehmen eine Speichelprobe von ihrer Mundschleimhaut und schicken diese per Post zurück. Das Fraunhofer-Institut wertet dann das DNA-Methylierungsmuster aus. Die Kunden erhalten einen Ergebnisbericht, der laut Pressemitteilung nicht nur das biologische Alter benennt, sondern auch auf mögliche Ursachen des Tempos der Zellalterung eingeht und Vorschläge zur Optimierung des Lebensstils macht. Das Ganze ist allerdings mit einem Preis von 199 Euro nicht gerade billig. Der Autor dieses Newsletters wird sich dennoch einen Testkit bestellen und im nächsten Newsletter über das Resultat berichten. |

„Vater der Umwelt-Epigenetik“ im Radio-Interview

radioinvivo.org/2018/10/10/epigenetics/.

Randy Jirtle (links) beim Interview mit Ernie Hood.

Mit ihren Experimenten an Yello Agouti-Mäusen wurden Randy Jirtle und Robert Waterland einst berühmt. Im Jahr 2003 publizierten sie Resultate, nach denen geklonte, also genetisch fast identische Mäuse, die das Yellow-Agouti-Gen in sich tragen, vollkommen unterschiedlich aussehen, je nachdem, wie die Mutter ernährt wurde, die sie ausgetragen hatte. In Abhängigkeit von der Nahrung der Mutter wird das Gen entweder epigenetisch inaktivierbar geschaltet oder nicht. Noch heute kommt kaum ein populärer Vortrag zum Thema ohne ein Foto der beiden Mäuse aus. Jirtle gilt seitdem als eine Art „Vater der Umwelt-Epigenetik“. Im Jahr 2007 wurde er sogar für den Titel „Mann des Jahres“ des *Time Magazine* nominiert.

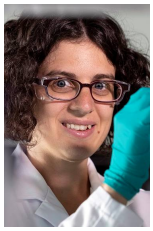
Jirtle, der eigentlich Toxikologe ist, wollte damals vor allem nachweisen, dass die in den USA übliche Anreicherung von Lebensmitteln mit Folsäure auch negative Folgen haben kann. Doch dann wurde die Epigenetik zu seinem Lebensthema. Er beschäftigte sich weiter mit dem spannenden Maus-Modell und den epigenetischen Folgen der Ernährung. Zudem spezialisierte er sich auf das Imprinting genannte Phänomen, dass Eltern in Abhängigkeit von ihrem Geschlecht den Kindern unterschiedliche epigenetische Prägungen mit auf den Weg geben. Anlagen für viele Krankheiten entstünden bereits in den ersten Tagen nach der Befruchtung, lautet Jirtles Credo, und das Imprinting habe dabei oft die Hände mit im Spiel. Auch die Hormesis interessiert ihn sehr. Danach machen uns winzige Mengen eines giftigen Einflusses gegenüber zukünftigen Belastungen mit größeren Mengen des gleichen Einflusses widerstandsfähiger. Eines seiner neueren Resultate ist, dass diese Regel vielleicht sogar für Radioaktivität zutrifft.

Im einstündigen Radio-Interview in englischer Sprache spricht Randy Jirtle über all diese wichtigen Etappen seines langen Forscherlebens, er erklärt anschaulich eine Reihe spannender Hintergründe, und er erzählt von neuen Plänen. Absolut empfehlenswert. |

personalien

Pascale Cossart vom *Institut Pasteur* in Paris erhielt den mit 100.000 Euro dotierten *Heinrich-Wieland Preis* der *Boehringer Ingelheim Stiftung*. Gewürdigt wurden ihre Arbeiten zu Listerien genannten Lebensmittelkeimen. Die Zellbiologin fand heraus, wie diese das Immunsystem ihrer Wirte austricksen, in deren Zellen eindringen sowie sich in ihnen fortbewegen. Und sie entdeckte, dass Listerien ihre Wirtszellen mit Hilfe epigenetischer Botenstoffe gezielt umprogrammieren. |

Aydan Bulut Karslioglu erforscht am *Max-Planck Institut für molekulare Genetik* in Berlin, wie der Lebensstil der Mutter während der Schwangerschaft epigenetisch die Entwicklung des Embryos prägt. Nun wurde sie von der *Alexander von Humboldt-Stiftung* ausgezeichnet. Als eine von sechs Jungforscher*innen erhielt sie den *Sofja Kovalevskaja-Preis* und kann mit der Unterstützung von 1,64 Millionen Euro eine eigene Forschungsgruppe aufbauen. Die Molekularbiologin interessiert vor allem der Einfluss der Epigenetik auf den gesamten Stoffwechsel von Zellen (Metabolomik). |



Sara Montagner erkundet am *Institut für biomedizinische Forschung* in Bellinzona, Schweiz, epigenetische Enzyme in Mastzellen. Eine Fehlregulation dieser Immunzellen ist auch am Entstehen von Allergien beteiligt. Nun erhielt die Epigenetikerin den mit 25.000 Schweizer Franken dotierten *Marie Heim-Vögtlin Preis* des *Schweizerischen Nationalfonds (SNF)*. |

Der *Newsletter Epigenetik* hat eine Zukunft – mit Ihrer Unterstützung

www.riffreporter.de/erbe-umwelt-peter-spork.

Dies ist die 30. Ausgabe des *Newsletter Epigenetik*. Wenn Sie von Anfang an dabei sind, dann lesen Sie seit 2010 drei bis vier Mal pro Jahr das Neueste aus einem der wichtigsten Forschungsgebiete unserer Zeit. Mehr als 500 Meldungen, dazu Personalien und Terminhinweise haben Sie erreicht. All das bekamen Sie bisher umsonst. Daran wird sich wahrscheinlich auch in Zukunft nichts ändern. Aber es gibt seit ein paar Monaten eine gute Möglichkeit, wie Sie dieses aufwändige, topaktuelle, sauber recherchierte und journalistisch hochwertige Produkt finanzieren und damit auch für seinen Fortbestand sorgen können: mit einem Abonnement des Online-Magazins *Erbe&Umwelt* auf der Plattform der mehrfach preisgekrönten neuen Genossenschaft freier Wissenschaftsjournalisten, *RiffReporter.de*.

Die neue Plattform für unabhängigen freien Qualitäts-Wissenschaftsjournalismus: www.riffreporter.de

Das Abonnement kostet 2,49 Euro monatlich (freiwillig gerne auch mehr) und ist jederzeit zum Monatsende kündbar. Damit unterstützen Sie nicht nur den Autor und seine Projekte rings um die Themen Epigenetik, Schlaf und Chronobiologie. Sie erhalten auch Zugang zu einer Vielzahl ausführlicher aktueller Beiträge zu diesen Themen, darunter eine Menge, was im *Newsletter Epigenetik* nur kurz angerissen werden kann.

Informieren Sie sich zudem auch auf weiteren Plattformen bei den *RiffReportern*. Diese heißen „Korallen" und werden von qualifizierten, etablierten Journalisten bestückt, die über ihre Spezialgebiete schreiben. Unter anderem finden Sie lesenswertes über die Geschichte von *CRISPR/Cas9*, Beispiele, wie wir dem Klimawandel durch soziale Veränderungen begegnen können, tiefe Einblicke in den Weltraum oder die „Flugbegleiter", die sich auf Ornithologie und Naturschutz spezialisiert haben. Institutionen können übrigens eine Flatrate buchen und das gesamte Angebot ihren Mitarbeiter*innen oder Besucher*innen kostenlos zur Verfügung stellen. Einige Bibliotheken aber auch Forschungsinstitute nutzen diesen Service bereits. Privatpersonen, die den freien, unabhängigen Wissenschaftsjournalismus allgemein fördern wollen, können als so genannte *RiffSupporter* Genossenschaftsanteile erwerben. Wer weiß, eines Tages werfen diese Anteile vielleicht sogar einen Gewinn ab. |

personalien

Gleich drei *Starting Grants* des *Europäischen Forschungsrats* gingen an Nachwuchswissenschaftler des *Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ)* in Heidelberg, die sich mehr oder weniger direkt mit Epigenetik beschäftigen: Ana Banito erforscht die Biologe einer Sarkom genannten Krebs-Art und widmet sich unter anderem deren Epigenetik. Fabian Erdel will die Ausbreitung und Weitergabe epigenetischer Information mit den Methoden der molekularen Biophysik und synthetischen Biologie erforschen. Und Moritz Mall untersucht, wie es Zellen gelingt, ihre Identität zu bewahren, indem sie andere genetische Programme epigenetisch unterdrücken. Die Arbeit der Forscher wird nun von der EU über fünf Jahre hinweg mit jeweils 1,5 Millionen Euro unterstützt. |

termine

Freiburg: Epi-Elite am MPI

events.ie-freiburg.mpg.de/3161/1About_the_conference

05.12.2018 bis 07.12.2018

Dieses Meeting ist fast schon ein Klassiker. Zum fünften Mal treffen sich Top-Epigenetiker aus aller Welt am Freiburger *Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik*. Organisiert wird das alle zwei Jahre stattfindende Symposium erneut von den Max-Planck-Direktoren Asifa Akhtar und Thomas Jenuwein. Zu den vielen bekannten Referenten gehören Elisabeth Binder (München), Alexander Meissner (Berlin), Anne Ferguson-Smith (Cambridge) und Danny Reinberg (New York). Die Keynote-Lecture hält Anthony Hyman vom *Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik* in Dresden. |

Cambridge: Stoffwechsel und Epigenetik

www.metabolism.cam.ac.uk/event/advances-at-the-interface-between-metabolism-and-epigenetics/

16.01.2019 bis 17.01.2019

Das *Cambridge Metabolic Network* wird seinem Namen gerecht und lädt zu einer Konferenz, bei der es gezielt um die Schnittstellen zwischen dem Stoffwechsel und der Epigenetik geht. Dieses spannende Thema verspricht eine Menge neuer Einsichten darüber, wie der Stoffwechsel in Körper und Zellen epigenetische Schalter und Dimmer verändert und wie umgekehrt die Epigenetik den Stoffwechsel prägt. Die Keynote-Lecture hält Paolo Sassone-Corsi von der *University of California*, einer der Pioniere, wenn es um die Frage geht, wie die inneren Uhren der Zellen mit Hilfe epigenetischer Enzyme den Zellstoffwechsel rhythmisch schwanken lassen können. |

Banff: Epigenetik und Krankheit

www.keystonesymposia.org/19X5

17.03.2019 bis 21.03.2019

Dieses *Keystone Symposium* wird sich wohl kaum ein Epigenetiker entgehen lassen. Im kanadischen Banff treffen sich Fachleute aus aller Welt um endgültig zu unterstreichen: „Epigenetik ist ein Mechanismus, der wesentlich an Gesundheit und Krankheit des Menschen beteiligt ist." So formulieren es die Veranstalter, und ihr Programm unterstreicht diese Ambitionen. Vier Tage vollgepackt mit lauter spannende Vorträgen. Steve Horvath (Los Angeles) präsentiert seine epigenetische Uhr, Shelley Berger (Pennsylvania) spricht über die Kontrolle der Genregulation bei der Alzheimerschen Krankheit, X. Shirley Liu (Harvard) über epigenomische Analysen von Krebszellen und und und … |

München: Vererbung und Design

www.abcam.com/events/chromatin-and-epigenetics-inheritance-and-design

01.04.2019 bis 03.04.2019

Maria Elena Torres-Padilla und Robert Schneider, beide Leiter von Epigenetik-Instituten am Münchner Helmholtz-Zentrum organisieren gemeinsam diese Tagung mit bekannten Referenten aus aller Welt. Die Keynote-Lecture hält Azim Surani (Cambridge) über das Phänomen des Imprintings. Insgesamt geht es um die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der Chromatinforschung und darum, wie diese genutzt werden können, um in Zukunft ganze Epigenome gezielt zu manipuliert oder gar neu zu entwerfen. |

impressum

Der kostenlose *Newsletter Epigenetik* erscheint alle drei bis fünf Monate seit April 2010.
Er ist inhaltlich unabhängig.

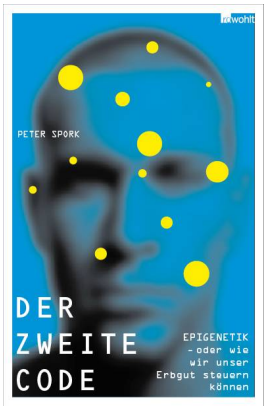
Sämtliche Fotos und Texte sind urheberrechtlich geschützt und dürfen ohne ausdrückliche Erlaubnis in keiner Form reproduziert oder verbreitet werden.

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

Titelbild: Eine Maus mit zwei Müttern und keinem Vater ist völlig gesund und hat sogar auf natürlichem Weg gesunde Junge bekommen. Bildrechte: Leyun Wang.

Weitere Fotos / Grafiken: privat; Nicole S. Glass / Shutterstock.com; Leyun Wang; Stanford Video; NikD51 / Depositphotos; privat; Micheline Pelletier; D. Ausserhofer, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik; Severin Nowacki, SNF; RiffReporter.de.

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)
Prof. Dr. Alexander Meissner, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin
Dr. Susanne Müller-Knapp, SGC, Goethe Universität Frankfurt
Prof. Dr. Christoph Plass, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Prof. Dr. Jörn Walter, Universität des Saarlandes, Saarbrücken

Anzeige

natürlich gut PerNaturam Die Natur weiß den Weg

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