

by the successful Intercontinental Academia project for young academics ([www.intercontinental-academia.ubias.net](http://www.intercontinental-academia.ubias.net)).

The large UBIAS network conference that took place in Birmingham in 2016 was the moment for those of us based in Freiburg to pass on the coordination role after six years of foundational work (see page ##). The upsurge in the establishment of such entities over the past few months at renowned universities around the world is a testimony to the positive future of the network.

Many international fellows have brought their children along with them to Freiburg this year. As a result, we have become experienced advisers on day care centres, primary schools and secondary schools in Freiburg. Every time fellows bring their children, we take a keen interest in the kids' experience too. This year, we have children from the US, the UK, Egypt, Argentina and Italy with us. Science hinges on worldwide exchange. The news remind us every day what a privilege this is in today's world – and we should not forget it.

We wish you an enjoyable read of the FRIAS News.

*Dr. Carsten Dose  
(Geschäftsführer)*

Unser Erbgut ist als Genmaterial in all unseren Zellen enthalten. Doch woher wissen unsere Zellen, ob sie die Aufgaben einer Leber- oder Nierenzelle haben? Das erklärt die Epigenetik, ein noch junges Forschungsfeld, das in Freiburg besonders stark vertreten ist. Die Epigenetik beschäftigt sich mit den Mechanismen, die dafür sorgen, ob bestimmte Gensequenzen abgelesen werden oder nicht und ob die Aktivität mancher Genstränge verstärkt wird und wie diese Informationen an die nächste Generation von Zellen weitergegeben werden. Zudem konnten epigenetische Forschungen zeigen, dass Faktoren wie Ernährung, körperliche Betätigung, aber auch psychische Erfahrungen wie Angst, Gewalt oder Stress Einfluss darauf haben, welche Gene an- oder abgeschaltet werden. Diese Mechanismen können sich über Generationen hinweg vererben. Die Epigenetik kann somit erklären, warum manche Menschen eher zu Dickleibigkeit neigen, oder weshalb sich traumatische Erfahrungen auf spätere Generationen vererben können.

Der aktuelle FRIAS Forschungsschwerpunkt 2016/17 „Chemische Epigenetik“ beschäftigt sich mit epigenetischen Mechanismen auf biochemischer Ebene. Ziel ihrer Arbeit ist es, medizinische Wirkstoffe zu entwickeln, die später zum Beispiel bei der Heilung von Krebs eingesetzt werden. Die Gruppe setzt sich zusammen aus den Freiburger Forschern Bernhard Breit, Professor für Organische Chemie, Oliver Einsle, Professor für Biochemie, Stefan Günther, Professor für Pharmazeutische Bioinformatik und Manfred Jung, Professor für Pharmazeutische und Medizinische Chemie. Hinzu kommen zwei britische Forscher, Prof. A. Ganesan, Professor für Chemische Biologie an der University of

## LESEZEICHEN IM BUCH DES LEBENS FRIAS FORSCHUNGS- SCHWERPUNKT »CHEMISCHE EPIGENETIK« 2016/17



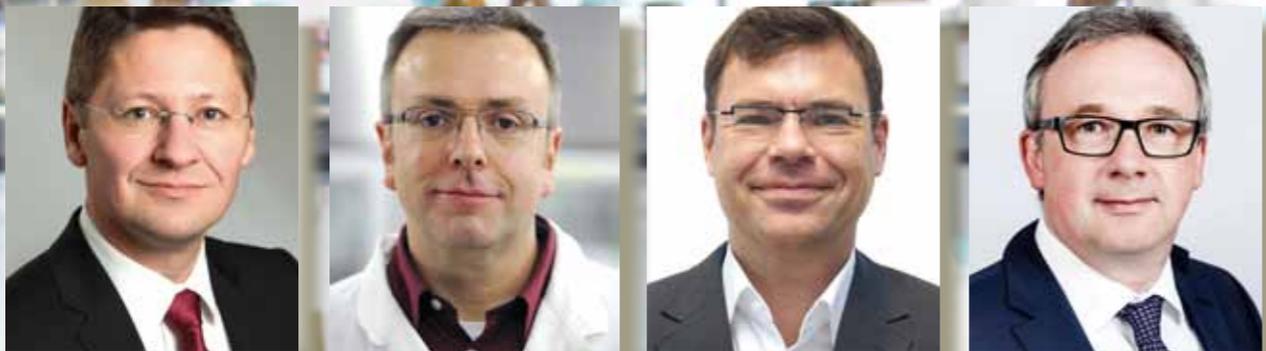
Foto: Siegfried Gombert

East Anglia, und Prof. Udo Oppermann, Medizinprofessor an der Universität Oxford. Über das Akademische Jahr 2016/17 hinweg wird die Gruppe weitere Gastwissenschaftlerinnen und -wissenschaftler an das Institut einladen. Der Forschungsschwerpunkt beschäftigt sich damit, ob bestimmte epigenetische Proteine eine Rolle im Krankheitsgeschehen spielen und welche Wirkstoffe epigenetische Prozesse beeinflussen können.

Lange Zeit glaubte man, dass sich Tiere und Menschen nur über Genmutationen an die Umwelt anpassen. Dass sich umgekehrt Umwelteinflüsse im Erbgut niederschlagen, konnte man sich nicht vorstellen. Die Epigenetik zeigt jedoch, dass sich die

Steuerung des Erbgutes durch äußere Einflüsse verändern kann, indem bestimmte Gensequenzen verstärkt oder gehemmt werden.

Für ein besseres Verständnis epigenetischer Mechanismen ist ein Rückgriff auf die Genetik notwendig: Das menschliche Erbgut, die Desoxyribonukleinsäure (DNA), ist in einer sogenannten Doppelhelix strukturiert. Die DNA besteht aus den vier Bausteinen C, G, A und T. Diese vier Buchstaben stehen für die Basen *Adenin*, *Cytosin*, *Thymin* und *Guanin*, die in Tausenden Kombinationen den „Text“ des menschlichen Erbgutes bilden. In Form der Doppelhelix ist die DNA wiederum auf 46 Chromosomen verteilt, die in den Zellkernen von Menschen, und



Bernhard Breit, Professor of Organic Chemistry; Oliver Einsle, Professor of Biochemistry; Stefan Günther, Professor of Pharmaceutical Bioinformatics and Manfred Jung, Professor of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry

in unterschiedlicher Zahl auch in denen von Tieren, Pflanzen und Pilzen stecken. Die Struktur der Doppelhelix hat einen besonderen Vorteil: wenn sich Zellen teilen, „entwindet“ sich die Doppelhelix und öffnet sich in der Mitte wie ein Reißverschluss. Der fehlende Strang wird ersetzt, sodass die Tochterzelle eine komplette Kopie des Erbgutes enthält. Innerhalb der Chromosomen sind die DNA-Stränge um sogenannte Histone gewickelt. Ähnlich wie Spulen auf einem Spinnrad sorgen sie dafür, dass die DNA wie ein Wollfaden gut verpackt ist. 22 der 46 Chromosomen kommen doppelt vor, außerdem haben Frauen zusätzlich zwei X-Chromosomen, während Männer ein X- und ein Y-Chromosom besitzen. Vor der Geburt befruchtet die Samenzelle des Vaters die Eizelle der Mutter, die beiden verschmelzen miteinander und das Kind erhält somit einen vollständigen Satz von 46 Chromosomen. Die DNA-Stränge innerhalb der Chromosomen werden dann „abgelesen“ und in Proteine umgewandelt, die neben allen Stoffwechselvorgängen auch das Aussehen des Menschen bestimmen. Dazu wird die jeweilige Reihenfolge von C, G, A und T in eine sogenannte Boten-RNA (Ribonukleinsäure) kopiert. Diese Kopie wird dann von der Boten-RNA in die Protein-Fabrik der Zelle, das Ri-

bosom, transportiert. Dort werden die gelieferten Buchstabenfolgen wie ein Code abgelesen und daraus jeweils passende Proteine hergestellt. Die DNA ist also der genetische Bauplan des Menschen. Für die Entdeckung der Doppelhelix erhielten der amerikanische Forscher James Watson und der Brite Francis Crick im Jahr 1953 den Nobelpreis. Um genauer zu erfahren, wie viele Gene ein Mensch hat, wurde in den 1990-er Jahren das sogenannte Humangenom-Projekt ins Leben gerufen, das die genaue Basenfolge des menschlichen Genoms entschlüsseln sollte. Zum Ende des Projekts 2003 wurde klar: das menschliche Erbgut besteht aus etwa 26000 Genen – viel weniger, als vermutet. Erst die epigenetische Forschung brachte die Erkenntnis, dass das Erbgut weitaus komplexer reguliert ist. „Wenn die DNA das Buch des Lebens ist, dann sind die epigenetischen Mechanismen Lesezeichen in diesem Buch“, sagt Manfred Jung. Der Koordinator des Forschungsschwerpunktes beschäftigt sich seit Jahren mit epigenetischen Mechanismen auf molekularer Ebene. Man unterscheidet zwischen den Mechanismen der Mikro-RNA, dem DNA-Methylierung und den Histon-Modifikationen. Mikro-RNA ist RNA, die nicht als Bote für die Proteinsynthese fun-

giert, sondern selbst aktiv ist und einzelne Gene gezielt an- und ausschalten kann. Die Mikro-RNAs sorgen somit dafür, dass je nach Zelltyp die richtigen Gene aktiviert und somit die jeweils richtigen Enzyme gebildet werden. Ein weiterer Mechanismus, der dafür sorgt, dass ein Genabschnitt an- oder abgeschaltet, bzw. verstärkt oder abgeschwächt wird ist die DNA-Methylierung. Hierbei wird eine Methylgruppe an eine bestimmte Stelle des DNA-Moleküls angebracht und schaltet deren Aktivität entweder ganz ab oder „dimmt“ sie herab. Die Aktivität einer Gensequenz kann aber auch gesteigert werden – z.B. indem Acetylgruppen an Histonproteine andocken. Zur Erinnerung: Histone sind die Verpackung der DNA innerhalb der Chromosomen. Durch diese Interaktionen zwischen Histonen und der DNA verändert sich die Transkription einzelner Gene oder Genstränge. Genau mit diesen Mechanismen beschäftigt sich der FRIAS Forschungsschwerpunkt in seiner Forschung. Für die Mitglieder des FRIAS Forschungsschwerpunktes „Chemische Epigenetik“ ist ein Verständnis epigenetischer Mechanismen wichtig, um zu erforschen, wie diese Prozesse etwa das Wachstum von Krebszellen stoppen können. Denn ist die epigenetische Regulation gestört, kann

dies Ursache für Krankheiten sein – zum Beispiel, wenn sich Zellen aufgrund einer falschen Gen-Regulation unkontrolliert teilen und so Krebs verursachen. „Epigenetik ist nicht nur Grundlagenforschung, sondern wird zum Teil schon in der Medizin angewendet. Sieben epigenetische Arzneistoffe sind schon auf dem Markt und werden insbesondere in der Krebsforschung eingesetzt. Mindestens dreißig weitere Mittel sind in der klinischen Erprobungsphase“, erklärt Manfred Jung. Zu Beginn des Jahres veröffentlichte der Pharmazent zusammen mit seinem Team Forschungsergebnisse, die zeigen, wie das Wachstum von Tumorzellen möglicherweise gehemmt werden kann.

Im Labor untersuchen die Forscher Proteine und Wirkstoffe im Reagenzglas. Dabei ergänzen sich die jeweiligen fachlichen Schwerpunkte der Mitglieder des Forschungsschwerpunktes. Während Oliver Einsle für die Proteinreinigung zuständig ist und die Proteinstrukturen aufklärt, beschäftigt sich Stefan Günther anschließend mit potentiell passenden Wirkstoff-Kandidaten. Basierend auf den Strukturinformationen über das Protein sucht er den passenden „Schlüssel“, der zu dem vorhandenen „Schloss“, also der jeweiligen Proteinstruktur passt. Die Wirkstoffe binden sich an ein Protein und verstärken oder schwächen somit dessen Wirkung. Manfred Jung untersucht anschließend mittels Testverfahren und sogenannter Screens, ob diese Schlüssel funktionieren, ob also die Wirkstoffe den gewünschten Effekt zeigen. Bernhard Breit ist zuletzt für die Optimierung dieser Wirkstoff-Kandidaten zuständig. Die Untersuchungen der Gruppe geschehen überwiegend im Reagenzglas – die zelluläre, medizinische Anwendung erfolgt erst in einer späteren Phase, zum Beispiel im Sonderforschungsbereich „Medizinische Epigenetik“ (SFB 992, Sprecher R. Schüle) in

Freiburg. Dieser bündelt die Expertise aus der Universität, der Universitätsklinik und dem Freiburger Max Planck Institut für Immunbiologie und Epigenetik. Während sich also die Chemische Epigenetik mit der Grundlagenforschung beschäftigt, untersucht die Medizinische Epigenetik stärker deren konkrete Anwendungsmöglichkeiten. Beide Bereiche stehen in Freiburg dabei in engem Austausch.

Die Zusammenarbeit der Gruppe „Chemische Epigenetik“ funktioniert nicht zuletzt deshalb so gut, weil sich die Mitglieder innerhalb einer FRIAS Projektgruppe 2015/16 bereits aufeinander einspielen konnten. In diese Zeit fiel auch die Ausrichtung des zweijährlich stattfindenden „Freiburg Epigenetic Spring Meeting“ im April 2016, das vom FRIAS und dem SFB gemeinsam organisiert wurde. Das Treffen schloss mit einem öffentlichkeitswirksamen „Freiburger Horizonte“-Vortrag des Wissenschaftsjournalisten Peter Spork am 13. April 2016, der in seinem sehr gut besuchten Vortrag die Geheimnisse der Epigenetik einem breiteren Publikum zugänglich machte.

In einem sind sich die Forscher einig: das Potential der Epigenetik für die Heilung von Krankheiten ist enorm. So gibt es derzeit auch Versuche, eine Epigenom-Diagnostik aufzubauen, bei der nicht nur Genome, sondern auch Epigenome sequenziert werden. Manfred Jung warnt jedoch vor zu großen Erwartungen. „Epigenome sind enorm plastisch, d.h. sie verändern sich ständig. Sie funktionieren nicht wie ein fester Code, sondern eher wie eine Sprache“, erklärt er. „So hat zum Beispiel das Wort ‚Schloss‘ zwei Bedeutungen – genauso ist es mit dem Epigenom. Auch umgekehrt können zwei unterschiedliche Begriffe abhängig vom Kontext die gleiche Bedeutung haben.“ Anders als die menschliche DNA sind Epigenome also nicht exakt dekodierbar.

Dennoch, so glaubt der Forscher, werden sich bald deutlichere Muster erkennen lassen – und es stellt sich die Frage, wie die Gesellschaft mit den gewonnenen Erkenntnissen umgeht. Noch lässt sich nicht genau sagen, nach wie vielen Generationen epigenetische Markierungen im menschlichen Erbgut verschwinden – auch, weil Experimente an Menschen kaum durchführbar sind. Erste Studien zeigen jedoch, dass sich etwa die Anfälligkeit für Übergewicht oder Krankheiten wie Diabetes zum Teil bis in die dritte Generation vererben. Auch für die Auswirkungen von Umwelteinflüssen auf Kinder im Mutterleib liegen mittlerweile einige Studien vor, die zeigen, dass die Ernährung und sportliche Betätigung, aber auch Gewalterfahrungen der Mutter vor und während der Schwangerschaft direkte Auswirkungen auf die Kinder haben. So zeigt beispielsweise eine kürzlich im Fachjournal Nature Genetics veröffentlichte Studie des Münchner Helmholtz-Zentrums und der Technischen Universität München, dass sich ernährungsbedingte Diabetes bei Mäusemüttern über die Keimzellen auf die Nachkommen vererbt. Diese Erkenntnisse haben zugleich eine ethische Komponente. Denn die Erkenntnis, dass die Umwelt auf das Erbgut einwirkt, hat Folgen: Ernährung, gute Luft und gesunde Ernährung sind Faktoren, die nicht allen Menschen gleichermaßen zugänglich sind. Aus juristischer, aber auch medizinischer Perspektive wirft dies Fragen nach dem Umgang mit Vererbung auf. Gerade hier bieten sich interessante Anknüpfungspunkte für einen interdisziplinären Dialog, der auch die gesellschaftlichen Implikationen mit in den Blick nimmt. Genügend Stoff für den fachübergreifenden Austausch am FRIAS im aktuellen Akademischen Jahr bietet sich allemal. (ks)